

İZMİR ATATÜRK EĞİTİM HASTANESİ

TIP DERGİSİ

The Medical Journal of İzmir Atatürk Training Hospital

EDİTÖR

Dr. Atilla ÇÖKMEZ

DERGİ SEKRETERLİĞİ

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. Niyaçi AŞKAR
Dr. Neşe ATABEY
Dr. Yüksel ATAY
Dr. Hasan AYDEDE
Dr. Ali BALOĞLU
Dr. Serdar BAYATA
Dr. Oya BAYINDIR
Dr. Mustafa BAŞOĞLU
Dr. Pınar BALCI
Dr. Taner S. BALCIOĞLU
Dr. Feyyaz BALTACIOĞLU
Dr. Ayşen BAYKARA
Dr. İlgül ZEREN BİLGİN
Dr. Ahmet BÖLKÜBAŞI
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. Füsun ERCİYAS
Dr. Serpil ERERMİŞ
Dr. Oktay ERGENE
Dr. Mehmet H. ERGÜN
Dr. Biltan ERSÖZ
Dr. Adil ESEN
Dr. Hüdai GENÇ
Dr. Erdem GÖKER
Dr. Yiğit GÖKTAY
Dr. Metin GÖRGÜ
Dr. Zeynep GÜLAY
Dr. Ali GÜRBÜZ
Dr. Alev GÜRGÜN
Dr. İzge GÜNAL
Dr. Gürhan GÜNAYDIN
Dr. Rezzan GÜNAYDIN
Dr. Mehmet HACIYANLI
Dr. Sertaş İŞLEKEL
Dr. İsmail İTİL
Dr. Yasemin KABASAKAL
Dr. Murat KAPKAÇ
Dr. Sinan KARA
Dr. Nagehan KARAHAN
Dr. Hüseyin KATILMIŞ
Dr. Kaan KATIRCIOĞLU
Dr. Münil KINAY
Dr. Ozan KINAY
Dr. Atilla KÖKSAL
Dr. Mehmet KÖSEOĞLU
Dr. Asuman MEMİŞ
Dr. Jale MENTEŞ
Dr. Nesrin MOĞULKOÇ
Dr. A. Reşat MORAL

Dr. Cem NAZLI
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. Aydn ÖZSARAR
Dr. Sülen SARİOĞLU
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 USTAOĞLU
Dr. Belkis ÜNSAL
Dr. Bülent ÜNDAR
Dr. Simavi VAHİP
Dr. Murat YEŞİL
Dr. Kemal YÜCESOY
Dr. Mine YÜCESOY
Dr. Nilgün YÜNTEN

Sahibi

İzmir Hastanelerine Yardım ve
Bilimsel Araştırmaları Teşvik
Derneği adına,
Serhat GÜR
Dernek Başkanı

Sorumlu Müdür

Dr. Atilla ÇÖKMEZ

3 AYDA BİR
OLMAK ÜZERE
YILDA 4 SAYI
YAYINLANIR

Yönetim Yeri

İzmir Atatürk Eğ. ve Arş. Hastanesi
Tel: 0.232 244 56 24

www.iaeht.gov.tr adresinden dergide yayınlanmış makalelere ulaşılabilir.

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 uygula-malı tıp dallarında, deneyel ve klinik araştırma, olgu sunumu, editöre mektuplar ve konu hakkında deneyim sahibi yazarlarca hazırlanmış derlemeler yayımlanır.
 2. Metin uzunluğu kaynaklar dahil, deneyel 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. Disketten üzerinde makalenin, yazarın, dosyanın adı bulunmalıdır.
 4. Makalenin ilk sayfası kapak sayfası şeklinde düzenlenmelii, bu sayfaya en üstte büyük harflerle makalenin başlığı, onun altına parantez içinde küçük harflerle makalenin ingilizce adı, daha aşağıya çalışmayı yapanların ad ve soyadları ile halen görevli bulundukları ve çalışmayı hazırladıkları yer yazılmalıdır. Yazar sayısı altıya geçmemelidir. Makalenin başlığı metindeki bilginin özelliklerini tanıtier 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 (varsayıcep tel. ve e-mail) yer almmalıdır. Makale: Yukarıda özellikleri belirtilen kapak sayfası yazıldıktan sonra, ikinci sayfadan başlanarak kesintisiz olarak özet, ingilizce 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 özetin sonuna Türkçe, İngilizce özetin 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 yazınlarda yazı planı: başlık sayfasının arkasından Türkçe özet, İngilizce Özет, giriş ve amaç, olgu özeti, tartışma ve kaynaklar şeklinde olmalıdır.
 10. Tartışma: Bulgular başka araştırmacıların bulguları ile karşılaştırılmalı, farklar mümkünse nedenleri ile belirtilmeli ve tümü gerek teorik, gerekse pratik yönden tartışılmalıdır.
 11. **Şekil, resim ve grafikler:** Resimlerin arkalarına yumuşak kurşun kaleml 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 çini mürekkebi ile aydinger veya beyaz resim kağıdına çizilmiş, fotoğrafların parlak kağıda kontrastlı olarak basılmış olmaları gereklidir. Renkli resim ve şekillere masrafi yazar tarafından ödenmek şartı ile basilabilir.
 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. **Ayrı Baskı:** Her makale için 50 adet ayrı baskı ücreti karşılığında sağlanabilir.
 14. **Haberleşme:** Dergi ile yazarlar arasında gerekli haberleşme aksi belirtildiğinde ilk isim ile yapılacaktır. Yaziların dergiye sunuluşu sırasında haberleşmeden sorumlu yazar; ayrı baskı talebini yazının sadece dergimize gönderilmiş olduğunu ve tüm yazarların yazıya ilişkin onayının bulunduğu belirten kısa bir yazıyı da göndermelidir.
 15. Yazıların gönderileceği adres:
Dr. Atilla ÇÖKMEZ
Tip Dergisi Editörlüğü
İzmir Devlet Hastanesi'ne Yardım ve İlimi Araştırmaları Teşvik Derneği
Basın Sitesi 35360, İZMİR
Tel: 0 232 244 56 24
e-mail: dergi@iaeh.gov.tr

İÇİNDEKİLER (Contents)

DERLEME

Kompleks Abdominal Yaralanmalarda Güncel Yaklaşım: Hasar Kontrol Cerrahisi

Current approach for the management of complex abdominal injury: Damage control surgery

Haluk Recai ÜNALP, Mehmet Ali ÖNAL 1

KLİNİK ÇALIŞMA

Prostat Kanseri Tanısında Prostatik Spesifik Antijen (PSA) ve İzoformlarının Yeri

The Usefulness of PSA and it's Forms in Differential Diagnosis of Prostate Cancer

Nurçin URAZ, Banu ARSLAN ŞENTÜRK, Füsün ÜSTÜNER, Niyazi YAĞIBASAN,
Murat ERMETE 11

.Peeklamptik Gebelerde Fetal Cinsiyetin Maternal ve Fetal Sonuçlar Üzerine Etkisi

Maternal and Fetal Outcomes in Relation to Fetal Gender in Preeclamptic Pregnancies

Okan ÖZKAYA, Mekin SEZİK, Hakan KAYA, Hülya Toyran SEZİK, Elif Gül YAPAR EYİ 17

Yoğun Bakım Ünitelerinde İdrar Kateterizasyonu Uygulanan Hastalardaki İdrar Örneklerinden İzole Edilen Mikroorganizmalar

The Microorganisms Isolated from Urine Specimens of Patients to Whom Urine

Catherization was Applied in Intensive Care Units

Berrin Karaayak UZUN, İlhan AFŞAR, Özlem Yüksel ERGİN,
Nükhet KURULTAY, Metin TÜRKER 23

Investigation of Herpes Simplex Virus DNA in Erythema Multiforme Lesions by Polymerase Chain Reaction

Eritema Multiforme Lezyonlarında Polimeraz Zincir Reaksiyonu ile Herpes Simpleks Virüs DNA'sının Araştırılması

Kübra Eren BOZDAĞ, Füsün Özder GÜVEN, Ayşın ZEYTİNOĞLU, Selda ERENZOY,
Ahmet KARAMAN, Altınay BİLGİÇ 31

Retina Dekolmanı Cerrahisi Sonrası Göz Küresinde Biyometrik Değişiklikler

Ocular Biometric Changes After Scleral Buckling Surgery

Aras SAKLAMAZ, Safiye YILMAZ, Cemil Demir, Ahmet MADEN 35

Miyastenia Gravisli Hastada Sezaryen Operasyonu için Epidural Anestezi Uygulaması

A Practice of Epidural Anesthesia for the Patient with Myasthenia Gravis for Cesarean Section

Kaan KATIRCIOĞLU, Murat Y. ÖZKALKANLI, Murat AKSUN, H. Serdar SAVACI 43

HIV İnfeksiyonlu Bir Olguda Cryptococcus Neoformans Menenjiti

Cryptococcus Neoformans Meningitis in a Case with HIV Infection

İlknur VARDAR, Figen KAPTAN, Sibel EL, İşin MÜFTÜOĞLU, Serap URAL,
N. Ali COŞKUN 47

DERLEME

İZMİR ATATÜRK EĞİTİM HASTANESİ TIP DERGİSİ 2006, 44 (1): 1-9

Haluk Recai ÜNALP*
Mehmet Ali ÖNAL**

* Atatürk Eğitim ve Araştırma
Hastanesi 4. Genel Cerrahi Kliniği
Genel Cerrahi Uzmanı, İzmir

** Atatürk Eğitim ve Araştırma
Hastanesi 4. Genel Cerrahi
Kliniği Klinik Şefi, İzmir

Anahtar Sözcükler:

Hasar, kontrol, cerrahi

KOMPLEKS ABDOMİNAL YARALANMALarda GÜNCEL YAKLAŞIM: HASAR KONTROL CERRAHİSİ

Current approach for the management of complex
abdominal injury: Damage control surgery

ÖZET

Ciddi abdominal yaralanması olan hastalarda ameliyatta ortaya çıkan hipotermi, asidoz ve koagülopati triadı ile aşırı resusitasyon çabalarının belirgin ölüm sebebi olduğu belirlenmiştir. Hasar kontrol cerrahisi bu gibi hastalarda yararlanılan bir ‘kurtarma stratejisi’dir. Bu strateji üç yaklaşımı içerir 1) Ana amacın büyük kanamaların durdurulması, vital organların perfüzyonunun sağlanması ve intestinal ve üriner içeriğin dökülmesinin önlenmesi olduğu ve kısa sürede bitirilen laparotomiyi içeren hasar kontrolü 2) Hipotermi, koagülopati ve asidozun kontrolü ve standart resüsitaşyonlarla fizyolojik stabilitenin sağlanması 3) Yaralannaların zamana yayılmış kalıcı tamirleri, homeostazis, vasküler rekonstrüksiyonlar ve abdominal duvarın tamiri. Hasar kontrol cerrahisinin iyice anlaşılması ve bu stratejinin ciddi yaralanması olan hastalarda doğru kullanımıyla mortalite ve morbiditede azalma sağlanabilir.

Hasar kontrol cerrahisi multiple veya kompleks yaralanması olan hastalarda geleneksel cerrahi tedavinin basit ve etkili bir alternatifidir.

SUMMARY

The triad of hypothermia, acidosis, and coagulopathy during operation and excessive resuscitation efforts has been recognized as a significant cause of death in patients with severe abdominal injuries. Damage control surgery is a useful ‘salvage strategy’ such this patients. The strategy consists of three maneuvers: 1) damage control involves an abbreviated laparotomy, which entails temporary hemorrhage control, perfusion of vital organs and avoidance of enteric or urinary spillage. 2) restoration of physiologic stability which involves standard resuscitation and control of hypothermia, coagulopathy and acidosis, and 3) definitive repair of all temporized injuries, homeostasis, vascular reconstructions and abdominal wall repair. A clear understanding of damage control surgery and appropriate use of this strategy can lead to a decrease in the morbidity and mortality in severe injured patients

Damage control surgery is a simple effective alternative to the traditional surgical management of complex or multiple injuries in patients.

Yazışma adresi: Dr. Haluk Recai ÜNALP
İzmir Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi 4. Genel Cerrahi
Kliniği YEŞİLYURT – İzmir
Tel : 0.232.244 44 44 / 26 27
E-posta: drhru@hotmail.com

GİRİŞ

Aşında Hasar Kontrol Cerrahisi (HKC) yeni bir uygulama değildir (1). Planlanmış reoperasyon ile birlikte abdominal packing ilk kez karaciğer larezyonlarının sütür yerine absorbabl veya nonabsorbabl materyallerle paketlenmesi esasına dayanan ‘peri-hepatik packing’ olarak 1900’lü yılların başında kullanılmaya başlanmıştır (2,3). Birinci dünya savaşı sırasında askeri hekimlerin kompleks yaralanmalarda ‘planlanmış reoperasyonlar, hemorajilerin kontrolü ve intestinal içeriğin dökülmesini önlemeyi amaçlayan’ ‘basamaklandırılmış’ yaklaşımı dikkat çekmeye başladı. Ancak 2. dünya savaşı sırasında bu uygulama yüksek enfeksiyon riski nedeniyle Amerikalı genel cerrahlar tarafından kabul görmemiştir (4,5). Bundan sonraki 40 yıllık bir sürede, cerrahlar ilk ameliyatta hastadaki kompleks cerrahi problemler tümüyle ortadan kaldırılınca kadar her türlü agresif yaklaşımı uygulamaya devam ettiler. Bu yoğun uğraşı sonucu ameliyattan cerrahi problemleri tümüyle giderilmiş olarak çıkabilen hastaların büyük bir kısmı yoğun bakım servisinde durdurulamayan kanamalar ve multiorgan yetmezliğinden kaybedilmekteydi. Bu dönemde hepatic packing’ın başarısı konusunda olgu sunumu şeklinde veya az sayıda olguya içeren çalışmalar bildirilmiştir de uygulama geniş kabul görmedi (6,7). 1970-1980’li yıllarda - özellikle savaşlarda- ateşli silah yaralanması olan sivil hastalarındaki artış paralel olarak cerrahi deneyimlerde de artış oldu ve ciddi multi-organ yaralanmalarında kompleks ve fazlaıyla uzun süren cerrahi girişimler ile arzu edilen seviyede başarı sağlanamadığı görülerek mortalite ve morbiditeyi azaltmaya yönelik başka yöntemler araştırıldı (8,9). Bu dönemde ciddi karaciğer yaralanması olan hastalara sonuçları daha kötü olan hepatektomi yapmak yerine sonuçları daha iyi olan perihepatik packing yapmak sıkça kullanılmaya başlandı (6,10,11) 1982 yılından itibaren hepatic yaralanmalar dışındaki abdominal yaralanmalarda da kanamaları durdurmak için ‘abdominal packing uygulaması’, ‘hızla batını kapama’ ve takiben ‘basamaklandırılmış laparotomi’ uygulanmaya başlandı (12,13). Böylece ‘kısa laparotomi’ ile beraber ‘basamaklandırılmış operasyon’

modern ‘hasar kontrol cerrahisinin’ temelini oluşturdu. Hasar kontrol cerrahisindeki deneyimlerin çoğu abdominal travmalardan köken almışsa da, ortopedik, jinekolojik ve torasik prosedürlerde de geniş kabul görmüştür. (5,14). Klasik cerrahi yaklaşımla öleceği hesaplanan hastaların %50’sinin HKC ile yaşatıldığı bildirilmiştir (15). Kompleks veya multiple yaralanmalı genel durumu kötü hastalar için HKC basit ve etkili bir yöntem olarak geleneksel cerrahi yaklaşımın alternatifisi olmuştur (9,16).

TANIMLAMA

Bir seri hayat kurtarıcı hızlı tekniklerin kullanılmasından sonra, hasta cerrahi yoğun bakımda yetenince resüsite edilinceye ve stabil oluncaya kadar definitif rezeksyon ve rekonstrüksiyonun ertelenmesi esasına dayanan bu strateji ilk kez 1993 yılında Rotondo ve arkadaşları tarafından HKC olarak adlandırıldı (11). Bu uygulamada packing dahil, kanama kontrolü için mümkün olan tüm teknikler kullanılır, barsak veya diğer organların kalıcı onarımı yapılmaz ve batın geçici olarak kapatılır. Kalıcı onarımlar hasta stabil olduktan sonra uygulanır (15,17).

Ciddi yaralanmalı hastalarda geleneksel yöntemlerle yapılan ameliyat başarılı olsa da ortaya çıkan hipotermi, asidoz ve koagülopatinin ölüm nedeni olduğu belirlenmiştir (8,18). Ameliyat öncesi, ameliyatta ve ameliyat sonrası tüm uğraşların bu ölüm triadının düzeltmesine yönelik olması gereklidir (17,18).

- Hipoteminin etkileri:** Ciddi yaralanmalı hastalar acil servise getirildiklerinde yetersiz koruma ve devam eden kanamalarına bağlı olarak genellikle hipotermidirler. Gerek acil servise getirilinceye kadar ve gerekse acil serviste vucut ısısından daha düşük ısida intravenöz sıvı replasmanı mevcut hipotermiyi daha da artırır. Hipoteminin sistemik etkileri kan homeostazisini bozar ve koagülopatiyi artırır. Koagülopatinin artması ile hemoraji daha da artar. Bu kanama hipotermiyi daha da artırarak tablonun fasit bir döngü içinde derinleşmesine neden olur. Ortaya çıkan hipovolemik şok doku perfüzyonunu bozar ve irreversibl faz girilir ve tablo ölüm ile sonuçlanır (19)

- b. Asidozun etkileri: Düzeltilememiş hemorajik şokun asıl etkisi doku perfüzyon bozukluğuna neden olmasıdır. Yetersiz hücre perfüzyonu anaerobik metabolizma ile laktik asit artışına ve metabolik asidoz gelişimine neden olur. Metabolik asidoz pihtlaşma mekanizmalarını bozar. Böylece kanamada artış olur ve doku perfüzyonu daha da bozulur. Bu siklus ölüm nedenidir (19)
- c. Koagülopatinin etkileri; Post-travmatik koagülopati çok erken dönemde ortaya çıkar ve peroperatif mortalitenin en sık sebebidir (20). Travmalı hastalardaki hipotermi, asidoz ve yoğun kan transfüzyonu koagülopatiye neden olurken koagülopati de tüm alanlardan kanamayı, hemorajik şoku, asidozu ve hipotermiyi artırarak ölüm nedeni olur (19,20).

HKC’nde mortalite oranının %42-58 arasında olduğu bildirilmiştir (15,16,21,22). Kliniğimizde 2000-2004 yılları arasındaki beş yıllık dönemde HKC uygulanan 11 olgu için mortalite oranı %54.5 olarak bulundu (Tablo 1).

HKC üç fazda özetlenebilir ;

1. Faz: Laparotomide packing, shunt ve/veya balon tamponad ile kanama kontrolü yapmak, intestinal içeriğin batına dökülmemesini durdurmak için yarallanmış barsaklara ligasyon ve/veya rezeksiyon uygulamak
2. Faz: Asidoz, hipotermi ve koagülopatinin düzeltilmesi için fizyolojik resusitasyon
3. Faz: Kalıcı onarımlar için planlanmış operasyonlar yapmak (8,15-18,23)

HKC’NİN BASAMAKLARI :

1- KISA LAPAROTOMİ :

a. Kısa laparotomiye hazırlık

Bu hastalarda hastane öncesinde ve acil serviste geçen zamanı minimize etmek çok önemlidir. Acil serviste gecikmenin en büyük nedeni gereksiz ve aşırı araştırmalar ve sıvı resüsisitasyonu sağlamaya çalışmaktadır. Geçen süre ve ısıtılmadan verilen sıvılar koagülopati riskini ve hipotermiyi artıracağı için sirküle olan volümü düzeltmeye çalışmadan hastayı ameliyathaneye göndermek gerekir. Acil servislerdeki gecikmenin diğer bir nedeni peroperatif hasta monitörizasyonu için arteriyel kateter veya santral venöz kateter takma çabalarıdır. Bu dönemde arteriyel kateter faydalı ancak şart değil, santral venöz kateter ise postoperatif takip için yetersizdir. Diğer yandan bu girişimler ameliyathanede deneyimli anestezi ekibi tarafından gecikmeye yol açmadan yapılabilir. Acil serviste kan, taze donmuş plazma, kriopresipitat ve trombosit solüsyonları kullanılabilir. Ancak verilen tüm sıvıların aktif veya pasif yöntemlerle ısıtıması gereklidir. Benzer şekilde hastanın acil servisten ameliyathaneye transportunda da hipotermiden sakınılmalıdır. Kliniğimizde bu tarz olguların acil servise kabulü ile ameliyatya alınışası arasında geçen ortalama süre 12,2 dakika olarak hesaplandı (7-17 dakika).

b. İnsizyon seçimi ve kısa laparotomiye karar vermek

En iyi ekspojur ile ameliyatı yapmak esastır. İdeal insizyon ksifoidden pubise kadar uzanan orta hat

Tablo 1. HKC yapılan hastalarımız ve operasyon bilgileri

no	Yaş	Yaralanma yeri	Travma tipi	Ameliyata Almış süresi (dk)	Ameliyat Süresi (dk)	Relaparotomi intervali (saat)	Ölen hasta
1	14	Karaciğer, vasküler	Penetran	16	66	6	1
2	22	Mesane, Bağırsaklar, retroperiton	Künt	11	87	48	1
3	23	Karaciğer, barsaklar, vasküler	Künt	12	125	8	1
4	26	Karaciğer, dalak, retroperiton	Künt	15	180	40	1
5	33	Karaciğer, dalak, retroperiton	Künt	11	160	33	
6	38	Bağırsaklar, retroperiton	Penetran	8	55	60	
7	45	Karaciğer, barsaklar, mesane	Penetran	17	170	72	1
8	55	Dalak, böbrek, Bağırsaklar, vasküler	Penetran	7	220	68	1
9	56	Karaciğer, dalak	Künt	16	135	55	
10	67	Bağırsaklar, vasküler	Penetran	9	68	55	
11	67	Karaciğer, Bağırsaklar, vasküler	Künt	13	170	50	

kesisidir. Yaralanmanın özelliğine göre bu insizyon torakotomi ile uzatılabilir. HHC yapılan olgularımızdan sadece birinde (%9) göbeküstü-altı geniş median kesiye sağ torakotomi insizyonu ilave edilmesi gerekti.

Travmalı hasta ameliyathaneye alındığında cerrahlar için en zor an hangi hastaya HHC'nin yapılacağına karar vermesidir (24). Karar genellikle ameliyatın ilk 15 dakikası içinde ve hipotermi (<35 C), asidoz ($\text{PH}>7.2$) ve koagülopati ($\text{PTT}>16$ sn) saptandığında verilmelidir (19,25,26). Ancak ilk fizyolojik değerlendirmede hastanın hemodinamik açıdan anstabil olması, direkt hemostaz ile kontrol edilemeyen kanama ve yaygın visseral ödeme bağlı gerginlik olmadan abdomenin düzgün olarak kapatılmasının mümkün olamayacağının belirlenmesi halinde de metabolik yetmezlik ortaya çıkmadan HHC'nin uygulanmasına karar verilebilir (23-25,27,28). HHC'nin sık uygulandığı merkezlerde ve deneyimli travma ekipleri varlığında hastaya kısa laporanomi yapılmasına ameliyat öncesi de karar verilebilir. (28,29). Kliniğimizde HHC yapılan hastaların tümüne HHC'nin yapılmasına eksplorasyon bulguları sonrası ameliyatın ilk dakikalarında karar verildi. 70 yaştan büyük hastalarda, ölümcül kapalı kafa yaralanması olanlarda ve künt travma sonrası hastaneye gelmeden önce kardiyak arrest geçiren hastalarda basamaklandırılmış cerrahi önerilmemektedir (30). Bizim hastalarımızın yaş ortalaması ise 40.4 (14-67) idi.

c. Laparotomi

i) Kanama kontrolü: Batını açıldığından hızla yaralanmaları belirlemek gereklidir. HHC'nin ilk amacı hayatı tehdit eden kanamaları kontrol etmektir (31). Bu amaçla 4 kadrana da packing yapılarak mezenterik kanamaya bakılmalıdır (26). Bu aşamada diafragmanın hemen altından geçici aortik klempleme gereklidir. Packing ve aortik klempleme ile sağlanan ilk kanama kontrolü sonrası cerrahi ve cerrahi olmayan başka aktif kanamaların, diffüz, kontrol edilmemiş retroperitoneal veya pelvik kanamaların, kesilmiş veya yaralanmış alanlardan olan sızcılı tarzı kanamaların, kontrol edilememiş ciddi karaciğer fraktürüne ve ameliyat süresini uzatacak ve hipotermi/koagülopatiye sebep olabilecek diğer kanamaların varlığı hızla araştırılmalıdır. Bunun için en çok kanayan yerdeki tamponlar en önce alınır ve kontrol

edilir (25). Tüm kanamaları mümkün olduğunda çabuk durdurmak gereklidir ve zaman kaybettiren nefroraftı yerine nefrektomi, splenoraftı yerine splenektomi yapmaktan kaçınılmamalıdır. Büyük kanamalar dururulduktan sonra karaciğer, pelvis ve gerekli diğer alanlara packing yapılır ve takiben retroperitonun değerlendirilmesine geçilir. Explorasyonda retroperitoneal hematomların pulsatil olup olmadıkları, büyüp büyümeyenleri ve penetrant travmeye mi künt travmeye mi bağlı oldukları değerlendirilir. Perirenal hematomlar, retrohepatik hematomlar ve künt travmaya bağlı pelvik hematomlar büyümüyorsa explore etmemek gereklidir. Çünkü zaman kaybetirici olabilir ve bu hastalara gerekirse postoperatif dönemde anjiografik embolizasyon ile kanama kontrolü yapma şansı da vardır (32,33). Kanamalar dururulduktan sonra diğer yaralanmalar değerlendirilmelidir.

ii) İntestinal yaralanmaların tedavisi: İntestinal sistemdeki küçük delikler tek tek veya kontinü sütürlerle kapatılmalı kalıcı tamir için uğraşılmalıdır. Büyük defektler veya ölü alanlar ise GIA stapler ile yada bağlayarak rezeke edilmeli anastomoz veya ostomi için uğraşılmalıdır (34,35).

iii) Vasküler yaralanmaların tedavisi : Ligasyon, balon kateter oklüzyonu ve geçici intraluminal shunt insersiyonu en sık kullanılan tekniklerdir. Hemorajinin kontrolü olusabilecek iskemiden daha önceliklidir ve düzeltici girişimler ancak ‘mümkün olduğu zaman’ yapılmalıdır (36).

iv) Karaciğer yaralanmaları: Karaciğer yaralanmalarında hasar kontrol cerrahisi yaklaşımının temeli peri-hepatik packing yapmaktadır (25,37,38). Karaciğer parankim yaralanmalarında önce manuel kompresyon ve takiben sağ hepatik ligaman kesilip arkadan öne doğru tamponlar yerleştirilerek peri-hepatik packing yapılmalıdır. Peri-hepatik packing major arteriyel kanamalar hariç hepatik kanamaların çoğunu, retrohepatik kanamalar hatta VCİ yaralanmalarından olan kanamaları dahi kontrol eder (34). Bu arada Pringle manevrası yapmak kanamaları azaltır ve zaman kazandırır ancak HHC sırasında ileri vasküler izolasyon prosedürleri hem tehlikeli ve hem de gereksizdir. Peri-hepatik packing yapılan

hastalara operasyon sonrası en kısa sürede anjiografi çekilmesi endikedir ve gözden kaçan veya packing ile durmayan arteriyel kanamalar için arteriyel embolizasyon yapılabılır (33,38). Arteriyel embolizasyonun başarı oranı %75'tir (33).

v) Kontrol: Sızan kanamalar Packing ile durmuşsa gaz tamponlar yerinde bırakılır yada spongostanlarla değiştir ve geçici tekniklerden biri ile batın kapatılır. Ortalama 30 dakika sonra, batın açılarak şüpheli alanlar tekrar eksplorasyon edilir (3,4).

Olgularımızda aortik klempleme yapılmamıştır. İlk ekplorasyon bulguları sonucuna tüm olgulara 4 kadrandan packing yapıldı. Bu olguların 7'sinde abdominal kanamaya değişik derecelerdeki hepatik yaralanmaların da eşlik ettiği görüldü. Perihepatik packing sonrası bu olgulardan 4'ünde kanamanın şiddeti azaldı ve parsiyel irregüler heptektomi uygulandı. Bir olguya acil sol nefrektomi, 4 olguya acil splenektomi uygulandı. İntestinal yaralanması olan 5 olgunun hepsinde iregüler yaralanmalar klamp konarak hızla rezeksiyon yapıldı Hiçbirine anastomoz yapılmadı. Küçük delikler ise hızla süture edildi. Mesane yaralanması olan 2 olguda üretere kateter kondu ve kateter batın dışına alındı. Vasküler yaralanması olan olgularda kanama ligasyonla kontrol edildi. Olgulardan 7'sinde abdominal tamponlar yerinde bırakıldı ve tüm olgularda batın Bogota bag ile kapatıldı. Ortalama operasyon süresi 130 (55-220) dakika idi. Peri-hepatik packing yapılan hastalara operasyon sonrası anjiografi çekilemedi.

2- GEÇİCİ TEKNİKLERDEN BİRİ İLE BATINI HIZLI KAPATMAK:

Uygun vakalar için non-absorbabl materyallerle fasia kontinü kapatılır. Mümkün olmazsa havlu klipler, vikril mesh'ler, plastik örtü (Vi-drape) veya Bogota bag kullanarak kontinü non-absorbabl sütürlerle fasia kapatılmalıdır. Gerginlik izin verirse stapler ile cildi kapatılır (34). Kolay uygulanması, batın içinin gözlenebilmesi ve ucuz olması nedeniyle bizim eğilimimiz batının Bogota bag ile kapatılması yönündedir. Batının kapatılmasını takiben kardiak output'u, asidozu, koagülopatiyi ve hipotermiyi düzeltmek için resusitasyona devam edilerek hasta hızla yoğun bakıma gönderilir.

3- YOĞUN BAKIM

Yoğun bakımdaki ana hedefi hastayı ısıtma, koagülopati ve asidozun düzeltilmesi ve pulmoner fonksiyonların iyileştirilmesidir. hastayı travmanın ölüm triadı olan korumaktır. Eğer hipotermi, koagülopati ve asidoz halkaları kırılamazsa, postoperatif dönemde kritik hastalar için hızlı ve fatal seyreder.

i) Isıtma : Vucut ısısı 35 C den düşük olduğunda vucudun tüm sistemleri bu hipotermiden etkilenir ve ilk önce trombosit fonksiyonları ve koagülasyon mekanizmaları bozulur. Pihtlaşma faktörlerinin ve trombosit solüsyonlarının agresif replasmanına rağmen vucut ısısı 34C yi geçmedikçe normal koagülasyon oluşmayabilir. Bu nedenle ilk laparotomiden sonraki acil ilgi yoğun ısıtma teknikleri kullanılarak hastanın hipotermisini düzeltmeye verilir. (30). Açık bir abdominal yaralanma nedeniyle hipotermiye yatkın hale gelmiş kritik hastalar ısıtılmış battaniyeler ile sarılmalı, cildin gereksiz hiçbir yeri açıkta bırakılmamalıdır. Yoğun bakım ısısı artırılmalı ve mekanik ventilatörden ısıtılmış, nemlendirilmiş hava verilmelidir. Benzer şekilde kan ve IV sıvılar mutlaka sıvı ısıticileri yoluyla verilmelidir. Eğer vucut ısısı 33 C altına düşerse kontinü arteriovenöz ısıtma uygulanmalıdır (4,27,39).

ii) Koagülopatinin düzeltilmesi: Devamlı kan kaybetmiş ve masif transfüzyon yapılmış postoperatif hastalarda klinik olarak kanamanın koagülopatiye bağlı yoksa cerrahi bir kanama mı olduğunu ayırmak zordur. Travmalı hastalarda masif transfüzyon sonrası ortaya çıkan koagülopatiye bağlı kanamaların en sık sebebi trombositopenidir. Büyük volüm kristalloidler ve paketlenmiş eritrosit suspansiyonlarının kullanımı koagülasyon proteinlerini dilue ederek koagülopatiye yol açabilirler (40). Böyle durumlarda protrombin zamanı ve parsiyel tromboplastin zamanı kontrol değerinin 1.25 fazlasının altına düşünceye, trombosit sayısı 100.000 /mm³ den ve fibrinojen 100 mg/dl'den fazla oluncaya kadar kan komponentlerinin verilmesine devam edilmelidir (4). Eğer cerrahi kanama nedeniyle hasta tekrar ameliyatnameye alınacaksa koagülopatinin düzeltilmiş olması gereklidir.

iii) Asidozun düzeltilmesi: Düzeltilemeyen metabolik asidoz genelikle hipopersfüzyonun bir sonucudur

ve volüm resusitasyonunun devamını gerektirir. Resusitasyondaki amaç maksimum kardiak outputu sağlamak yoluyla yeterli oksijen dağıtımını sağlamak ve hematokriti % 21'in üzerinde tutmak yoluyla yeterli oksijen taşıma kapasitesine ulaşmaktadır. Eritrosit süspansiyonları, trombositler ve taze donmuş plazmalar kristalloidler ile birlikte verilebilir (39). Ancak masif doku ve barsak ödemi hastanın sıvı ihtiyacını artırıldığından doku perfüzyonunun düzeltilmesi amacıyla verilecek volümün dikkatli hesaplanması gereklidir (1). Eğer yeterli volüm ve hemoglobin yüklenmiş hastalarda cevap alınamazsa, sodyum bikarbonat ve inotropik tedavi uygulanabilir (4,39,41).

Yoğun bakımda hastayı bekleyen tehlikelerden biri abdominal kompartman sendromudur (42). Reperfüzyon injurisi ve kapiller kaçak ile birlikte olan kristalloid infüzyonu masif doku ödeme yol açar (24). Doku ödemi ile beraber intraabdominal packing yapılmış olması, retroperitoneal hematom varlığı ve sıkı abdominal kapatma uygulaması karın içi basincını artırır ve ‘abdominal kompartman sendromu’nun gelişmesine zemin hazırlar (1,15,21,41, 43-45). Kardiyovasküler, renal, pulmoner ve intrakranial bozukluklar, hepatik ve intestinal kan akımında azalma ve abdominal duvar gerilim direncinde düşme ile kendini gösteren AKS; postoperatif dönemde en sık karşılaşılan komplikasyondur (%5.5-36) ve ARDS ve multiple organ yetmezliğine neden olarak mortaliteyi artırır (1,15,25,26,29,42, 44,46,47). Cerrahi dekompresyona rağmen AKS’un mortalitesi 12.7–40 arasındadır (45,47,48) Bu nedenle ilk ameliyatta fasianın primer olarak kapatılması önerilmez (42). Foley kateterden ölçülen intraabdominal basınç 25 CmH₂O’dan büyük çıkarsa abdominal kompartman sendromu düşünülmelidir ve böyle bir durumda batın sürtürlerini almak ve batını gevsetmek endikedir (42,43,44,45).

Yoğun bakımda dikkat edilmesi gereken diğer bir husus re-hemorajilerdir. Tekrar aktifleşen kanama; drenlerden aşırı kan gelmesi (>2 ünite/h), abdominal distansiyon veya açık batından kanama görülmesi yada tekrarlayan hipotansiyonlar ile kendini gösterir. Bu durumda hastayı tekrar ameliyathaneye almak ve re-eksplor etmek gereklidir (29).

Yoğun bakımda geniş spektrumlu antibiyotik tedavisine devam edilmelidir. Bu dönemde antifungal tedavi tartışmalıdır.

Hastalarımızın 8’ine (%72.7) yoğun bakımda mekanik ventilatör ile solunum desteği verildi. Hastaların 2’sinde (%18,1) drenlerden aktif kanamanın saptanması ve bir (%9) olguda abdominal kompartman sedromunun klinik bulgularının gözlenmesi üzerine erken relaparatomı (re-hemorajiler için 6. ve 8. saatte ve AKS için 20. saatte) uygulandı. Kanamalı hastalarda kanamalar tekrar gözden geçirildi ve hemostaz için packing yenilendi. AKS’lu hasta için tamponların sayısı azaltıldı ve Bogota bag yenilendi. Daha sonra bu üç olgu da ex oldu. Relaparatomide kadar tüm hastalar için yoğun bakımda ortalama kalis süresi 45 (6-72) saat olarak bulundu.

4- AMELİYATHANEYE GERİ DÖNÜŞ, DÜZELTİCİ AMELİYATLAR VE BATININ KAPATILMASI

i)Ameliyathaneye geri dönüş

Definitif operasyonun amaçları hemostazis, gözden kaçan yaralanmalar için komplet inceleme, İntestinal devamlılığı sağlama ve batını kalıcı olarak kapatmadır. Eğer hasta normotermik hale getirilmiş, koagülopatisi düzeltilmiş, hemodinamik olarak stabil ise hasta düzeltici ameliyatlar için tekrar ameliyathaneye alınır (15-17,43,49). Ameliyathaneye geri dönmemek için yoğun bakımda hastayı hazırlamak genellikle 36-72 saatte mümkün olur (15,25,29,43). Hastanın ne zaman ikinci ameliyata alınması gerektiğine karar vermek zordur. Batına konan tamponların 72 saatten daha uzun süre kalması morbidite ve mortaliteyi artırır (26,50). Diğer yandan hastanın yeterince stabil olup olmadığı, doku ve barsak ödemlerinin definitif cerrahiye izin verip veremeyeceği, vasküler shuntlar konup konmadığı, renal, kardiovasküler ve respiratuar fonksiyonlarının nasıl olduğu ve yeni bir ameliyatla bu fonksiyonların bozulup bozulmayacağı dikkatlice değerlendirilmelidir.

ii) Düzeltici ameliyatlar

İkinci ameliyatta vasküler girişim gerekiyorsa hasta da koagülopatinin düzeltilmiş olması gereklidir ve ameliyat mümkün olduğunda erken yapılmalıdır.

İlk ameliyatta konan abdominal pack'ler genelde 48-72 saat sonra alınmalıdır. Hepatik pack'lerin alınışı sırasında yeni kanamalar ortaya çıkabilir. Bu kanamalar konvansiyonel yöntemlerle durdurulamazsa re-packing yapmak gereklidir (25).

İntestinal devamlılık için eski tamirleri gözlenir ve kaçak olup olmadığı belirlenir. Gerekirse debridman ve re-sürtürasyon yapılır. İlk ameliyatta stapler ile kapatılan veya bağlanan barsaklar ortaya konur ve uçlardaki nekrotik kısımlara debridman yapılır. Anastomoz yapmak için karar vermek güç olsa da ; hemodinamisi stabil, hipotermisi olmayan ve metabolik dengesi sağlanmış hastalara uç uca barsak anastomozu denenebilir. Aksi durumlarda kolostomi veya ileostomiler daha güvenlidir. Bu aşamada hastaşa feeding gastrostomi veya jejunostomi açılması da düşünülmelidir.

Olgularımızda reoperasyon ile pack'ler alındıktan sonra 2 olguda hepatik re-hemoraji ortaya çıktı ve re-packing yapıldı. Bu olguların biri ex olurken diğerine bir defa daha re-packing ihtiyacı hissedildi ve bu olgu yaşadı. İntestinal yaralanması olan hiçbir olguya relaparatomı sırasında intestinal devamlılığa yönelik girişim yapılmadı. İki olguya feeding jejunostomi, bir olguya gastrostomi açıldı.

iii) Batının kapatılması

Eğer doku ödemi ve/veya enfeksiyon yada kapatmaya engel olacak kadar aşırı doku kaybı yoksa batın klasik yöntemlerle kapatılır (51). Ancak batın kalıcı kapatmaya uygun değilse veya re-operasyon planlanıysa geçici yöntemlerden biri ile (bogota, mesh gibi geçici silolar, vakum-pack veya sadece cilt) batın kapatılmalıdır (42,52-58). batın ve –varsayı- kolostominin kalıcı kapatması için en uygun süre ilk yaralanmadan en az 3-4 ay sonrasındaır (59) Olgularımızın 2'sine relaparatomiler sırasında kalıcı batın kapatma uygulandı ancak bir olguda evantrasyon gelişti. Yaşayan olguların tümü için insizyonlar definitif cerrahiler planlanarak sekonder iyileşmeye bırakıldı.

SONUÇ

HKC ciddi yaralanması olan hastalar için deneyimli ekipler ve donanımlı merkezler tarafından yapılan hayat kurtarıcı bir tıbbi stratejidir.

Günümüzde sadece künt veya kesici delici aletlere bağlı büyük yaralanması olan hastalarda değil, savaşlar, terörist saldırılar, deprem gibi doğal afetler yada trafik kazaları gibi çok sayıda yaralının hastaneye taşındığı zamanlarda da HKC; hayatı kalan insan sayısını artıracaktır. Güveniksiz bir dünyada cerrahların HKC'ni öğrenmeleri ve hastane idarecilerinin HKC birim (acil servis, ameliyathane, yoğun bakım, laboratuvar, kan bankası, radyoloji vb) ve ekiplerini (acil servis hekimleri, cerrahlar, anestezi uzmanları, teknisyenler, hemşireler, eğitimli hasta taşıyıcılar vb) oluşturması gereklidir.

KAYNAKLAR

1. Brasel KJ, Weigelt JA. Damage control in trauma surgery. Curr Opin Crit Care 2000;6:276-80.Halstead WS. The employment of fine silk in preference to catgut and the advantages of transfixing tissues and vessels in controlling hemorrhage. Also an account of the introduction of gloves, gutta-percha tissue and silver foil. JAMA LX1913:1119.
2. Schroeder WE. The process of liver hemostasis: Reports of cases. Surg Gynecol Obstet 1906;2:52.Moore EE. Staged laparotomy for the hypothermia, acidosis, and coagulopathy syndrome. Am J Surg 1996;172:405–10.
3. Mattox K. Introduction, background, and future projections of damage control surgery. Surg Clin North Am 1997; 77: 753–9.
4. Lascar R. A propos de plaies hépatiques: Le tamponnement par change a demmeure bull. Mem Soc Chir Paris 1971;61: 201.
5. Feliciano DV, Mattox KL, Jordan GL Jr., et al. Packing for control of hepatic hemorrhage: A reappraisal. J Trauma 1981;21:285–90.
6. Kouraklis G, Spirakos S, Glinavou A. Damage control surgery: an alternative approach for the management of critically injured patients. Surg Today 2002;32:195–202.
7. Bowley DM, Barker P, Boffard KD. Damage control surgery-concepts and practice. J R Army Med Corps 2000; 146: 176–82.
8. Hirshberg A, Mattox KL. Planned reoperation for severe trauma. Ann Surg 1995;222:3–8.
9. Kobayashi K. Damage control surgery-a historical view. Nippon Geka Gakkai Zasshi 2002;103:500-2.
10. Svoboda JA, Peter ET, Dang CV, et al. Severe liver trauma in the face of coagulopathy: A case for temporary packing early reexploration. Am J Surg 1982;144:717–721.
11. Stone HH, Strom PR, Mullins RJ. Management of the major coagulopathy with onset during laparotomy. Ann Surg 1983;197:532–35.

12. Hildebrand F, Giannoudis P, Krettek C, Pape HC. Damage control: extremities. *Injury* 2004;35:678-89.
13. Neuhaus SJ, Bessell JR. Damage control laparotomy in the Australian military. *ANZ J Surg* 2004;74:18-22.
14. Bashir MM, Abu-Zidan FM. Damage control surgery for abdominal trauma. *Eur J Surg Suppl* 2003;588:8-13.
15. Yokota J. Paradigm shift from standard surgery to damage control surgery in major trauma. *Nippon Geka Gakkai Zasshi* 2002;103:503-6.
16. Muntean V, Fabian O, Galasiu R. Serial repeated laparotomy in severe trauma. *Chirurgia* 2002;97:537-48.
17. Mikhail J. The trauma triad of death: hypothermia, acidosis, and coagulopathy. *AACN Clin Issues*. 1999;10:85-94.
18. Lynn M, Jeroukhimov I, Klein Y, Martinowitz U. Updates in the management of severe coagulopathy in trauma patients. *Intensive Care Med* 2002;28:241-7.
19. Arvieux C, Cardin N, Chiche L, et al. Damage control laparotomy for haemorrhagic abdominal trauma. A retrospective multicentric study about 109 cases. *Ann Chir*. 2003;128:150-8.
20. Hirshberg A, Wall MJ Jr, Mattox KL. Planned reoperation for trauma: a two year experience with 124 consecutive patients. *J Trauma* 1994;37:365-9.
21. Hirshberg A, Walden R. Damage control for abdominal trauma. *Surg Clin North Am* 1997;77:813-20.
22. Moore EE, Burch JM, Franciose RJ, Offner PJ, Biffl WL. Staged physiologic restoration and damage control surgery. *World J Surg* 1998;22:1184-90.
23. Stagnitti F, Bresadola L, Calderale SM, et al. Abdominal "packing": indications and method. *Ann Ital Chir*. 2003; 74: 535-42.
24. Stagnitti F, Mongardini M, Schillaci F, et al. Packing: current concepts of "life-saving" surgery. *G Chir*. 2003; 24: 315-22
25. Hirshberg A, and Walden R. Damage control for abdominal trauma. *Surg Clin North Am* 1997;77:813-820.
26. Sugrue M, D'Amours SK, Joshipura M. Damage control surgery and the abdomen. *Injury*. 2004;35:642-8.
27. Burch JM, Denton JR, Noble RD. Physiologic rationale for damage control surgery. *Surg Clin North Am* 1997;77:779-782.
28. Morris JA, Eddy VA, Binman TA, Rutherford EJ, Sharp KW. The staged celiotomy for trauma: Issues in unpacking and reconstruction. *Ann Surg* 1993;217:576-586.
29. Jacome T, Hunt J. Salvage surgery. *South Med J*. 2001; 94: 933-5.
30. Kushimoto S, Arai M, Aiboshi J, et al. The role of interventional radiology in patients requiring damage control laparotomy. *Trauma*. 2003;54:171-6.
31. Johnson JW, Gracias VH, Gupta R, et al. Hepatic angiography in patients undergoing damage control laparotomy. *J Trauma*. 2002; 52: 1102-6.
32. Arvieux C, Letoublon C. Abbreviated laparotomy. *J Chir*. 2000; 137:133-41.
33. Staib L, Aschoff AJ, Henne-Bruns D. Abdominal trauma. Injury oriented management. *Chirurg* 2004;75:447-66.
34. Porter JM, Ivatury RR, Nassoura ZE. Extending the horizons of "damage control" in unstable trauma patients beyond the abdomen and gastrointestinal tract. *J Trauma* 1997; 42:559-61.
35. Tugnoli G, Casali M, Villani S, Biscardi A, Borrello A, Baldoni E. The "damage control" in severe hepatic injuries: our experience. *Ann Ital Chir* 2003;74:529-33.
36. MacKenzie S, Kortbeek JB, Mulloy R, Hameed SM. Recent experiences with a multidisciplinary approach to complex hepatic trauma. *Injury*. 2004;35:869-77.
37. Gentilello LM, Cobean RA, Offner PJ, et al. Continuous arteriovenous rewarming: Rapid reversal of hypothermia in critically ill patients. *J Trauma* 1992;32:316-27.
38. Martin RR, Byrne M. Postoperative care and complications of damage control surgery. *Surg Clin North Am* 1997; 77: 924-9.
39. Parr MJ, Alabdi T. Damage control surgery and intensive care. *Injury* 2004;35:713-22.
40. Offner PJ, de Souza AL, Moore EE, et al. JM. Avoidance of abdominal compartment syndrome in damage-control laparotomy after trauma. *Arch Surg* 2001;136:676-81.
41. Ikegami K. Damage control surgery. *Nippon Geka Gakkai Zasshi* 1999;100:430-4.
42. Sieh KM, Chu KM, Wong J. Intra-abdominal hypertension and abdominal compartment syndrome. *Langenbecks Arch Surg* 2001; 386: 53-61.
43. Muntean V, Galasiu R, Fabian O. Acute intra-abdominal hypertension and "abdominal compartment syndrome". *Chirurgia* 2002;97:447-57.
44. Raeburn CD, Moore EE, Biffl WL, et al. The abdominal compartment syndrome is a morbid complication of postinjury damage control surgery. *Am J Surg* 2001; 182:542-6.
45. Grubben AC, van Baardwijk AA, Broering DC, Hoofwijk AG. Pathophysiology and clinical significance of the abdominal compartment syndrome. *Zentralbl Chir* 2001; 126: 605-9.
46. Tremblay LN, Feliciano DV, Schmidt J, et al. Skin only or silo closure in the critically ill patient with an open abdomen. *Am J Surg* 2001;182:670-5.
47. Parreira JG, Solda S, Rasslan S. Damage control: a tactical alternative for the management of exanguinating trauma patients. *Arq Gastroenterol* 2002; 39:188-97.

48. Abikhaled JA, Granchi TS, Wall MJ, Hirshberg A, Mattox KL.Prolonged abdominal packing for trauma is associated with increased morbidity and mortality. Am Surg 1997 ;63: 1109-12.
49. Smith PC, Tweddell JS, Bessey PQ. Alternative approaches to abdominal wound closure in severely injured patients with massive visceral edema. J Trauma 1992;32:16-20.
50. Schachtrupp A, Hoer J, Tons C, Klinge U, Reckord U, Schumpelick V.Intra-abdominal pressure: a reliable criterion for laparostomy closure? Hernia 2002;6:102-7.
51. Sherck J, Seiver A, Shatney C, Oakes D, Cobb L.Covering the "open abdomen": a better technique. Am Surg 1998; 64:854-7.
52. Fox VJ, Miller J, Nix AM.Temporary abdominal closure using an i.v. bag silo for severe trauma. AORN J 1999; 69 :530-5
53. Chintamani, Singhal V.Temporary closure of open abdominal wounds by the modified sandwich-vacuum pack technique. Br J Surg 2003; 90 :1452-3.
54. Bender JS, Bailey CE, Saxe JM, Ledgerwood AM, Lucas CE.The technique of visceral packing: recommended management of difficult fascial closure in trauma patients. J Trauma 1994;36:182-5.
55. Fernandez L, Norwood S, Roettger R, Wilkins HE 3rd. Temporary intravenous bag silo closure in severe abdominal trauma. J Trauma 1996;40:258-60.
56. Barker DE, Kaufman HJ, Smith LA, Ciraulo DL, Richart CL, Burns RP.Vacuum pack technique of temporary abdominal closure: a 7-year experience with 112 patients. J Trauma 2000;48:201-6.
57. Sleeman D, Sosa JL, Gonzalez A, McKenney M, Puente I, Matos L, Martin L.Reclosure of the open abdomen. J Am Coll Surg 1995;180:200-4.

KLİNİK ÇALIŞMA

İZMİR ATATÜRK EĞİTİM HASTANESİ TIP DERGİSİ 2006, 44 (1): 11-16

Nurçin URAZ*
Banu ARSLAN ŞENTÜRK*
Füsun ÜSTÜNER*
Niyazi YAĞIBASAN**
Murat ERMETE*

Atatürk Eğitim ve Araştırma
Hastanesi, İZMİR
* I. Biyokimya ve Klinik Biyokimya
Laboratuvarı,
** Uroloji Kliniği

PROSTAT KANSERİ TANISINDA PROSTATİK SPESİFİK ANTİJEN (PSA) VE İZOFORMLARIN YERİ

The Usefulness of PSA and it's Forms in Differential Diagnosis of Prostate Cancer

Bu çalışma İzmir Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesinde hazırlanmıştır

ÖZET

Bu çalışmada serum PSA değerleri 1-12 ng/ml olan, prostat büyümeli klinigine sahip, yaşları 50 ile 84 arasında değişen 46 hastada; PSA'nın serbest ve kompleks izoformları ve bu parametrelerin birbirlerine oranları ile patolojik biyopsi sonuçları arasındaki ilişkilerini değerlendirmeyi amaçladık. Hastaların serum total PSA (tPSA), kompleks PSA (cPSA), serbest PSA (fPSA) değerleri çalışıldıktan sonra, tamamina TRUS altında 6 kadran biyopsi uygulandı. Biyopsi sonuçları patoloji laboratuvarı tarafından değerlendirildi. Biyokimyasal veriler ile patolojik biyopsi sonuçları arasındaki ilişkiler ROC eğrileri ile değerlendirildi. Serum tPSA düzeyleri prostat kanserli hastalarda ($9,61 \pm 4,8$ ng/ml) benin prostat hipertrofili (BPH) hastalara ($5,96 \pm 4,9$ ng/ml) göre belirgin olarak yükseltti ($p = 0,037$). Tümör saptama özgüllüğü açısından cPSA ve tPSA'nın ROC eğrisi altında kalan alanları değerlendirildiğinde (sırasıyla 0.747, 0.737), cPSA'nın tümör saptama kapasitesi tPSA'den daha yüksek bulundu. f/t PSA ve c/t PSA oranları açısından prostat kanser ve BPH'li hasta grupları arasında anlamlı fark bulunamadı (sırasıyla $p = 0,3$, $p = 0,09$).

Sonuçlarımız prostat kanseri tanısında tPSA ölçümünün özgüllüğünün artırılması için serum cPSA düzeylerinin de ölçülmesinin ve birlikte değerlendirilmesinin gerekliliğini düşündürmektedir. Ancak PSA ve izoformlarının prostat kanserini tanı ve evrelemesinde kullanımı ile ilgili daha çok sayıda hasta ile, daha uzun süreli çalışmalarla ihtiyaç vardır.

SUMMARY

The aim of the study was to investigate the correlation between the free and complex PSA isoforms and the proportion of these two parameters and the pathological features of the prostate biopsy. 46 patients (aged 50-84 years) were included. They all had prostate enlargement and serum PSA levels between 1-12 ng/ml.

Key Words:

tPSA, cPSA, fPSA, ratio,
prostate cancer

Yazışma adresi: Uzm. Dr. Banu ARSLAN ŞENTÜRK
Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi I. Biyokimya Laboratuvarı
İş tel : 0232 244 44 44 – 24 46 / 26 47
Cep : 0505 525 26 15
E-mail: drbarslan@hotmail.com

tPSA, cPSA, fPSA measurements were performed on patient serum samples. Than TRUS guided 6 core biopsy was performed. The biopsy samples were examined by pathology laboratory.

The relation between biochemical and histological finding were evaluated by using ROC curves. Serum tPSA levels were significantly higher in patient with prostate cancer ($9,61 \pm 4,8$ ng/ml) than patient with BPH ($5,96 \pm 4,9$ ng/ml) ($p = 0,037$).

According to the area under the ROC curve, the capacity of detecting tumor of cPSA was higher than tPSA (respectively 0.747, 0.737). There were no significant differences between f/tPSA and c/tPSA ratios between the patients with prostate cancer and BPH (respectively $p = 0,3$, $p = 0,09$).

The results of this study revealed that serum cPSA levels should measured and evaluate together with tPSA to increase specificity of tPSA for detection of prostate cancer. There is also a need for more long-term studies with more subjects about PSA and isoforms and their usage in diagnosis and staging of prostate cancer.

GİRİŞ

Prostat kanseri ileri yaşta erkekler arasındaki kanser ölümlerinde akciğer kanserlerinden sonra ikinci sırayı alır (1). 2000 yılında Amerika'da 180500 yeni vaka teşhis edilmiştir (2). Dünya nüfusundaki yaşlı popülasyonun giderek artıyor olması prostat kanserin erken tanısını daha da önemli kılmaktadır. Hastlığın erken tanı alınmasının önemi, yaşla birlikte artan mortalite oranını belirgin olarak düşürmemidir (2,3).

Geçen 15 yılda prostat tarama programlarında, rektal muayene ile birlikte serum PSA'nın ölçümü prostat kanseri tanısında etkileyici sonuçlar oluşturmuştur. Ancak PSA'nın tümöre özgü değil dokuya özgü bir belirteç olması nedeniyle kanser saptamasındaki özgüllüğü yetersiz kalmaktadır. Özellikle serum PSA düzeyleri 2-20 ng/ml arasında bulunan hastaların PSA düzeyleri ile BPH ve prostat kanser ayırıcı tanısına gitmek zordur (gri zone) (4,5,6,7). Bu durum PSA ile ilgili daha güvenilir parametre arayışlarına yol açmaktadır. Serumda tPSA ölçümünün yanında, fPSA ve cPSA'nın ayrı ayrı ele alınması, fPSA'nın ve cPSA'nın tPSA'ne oranlanarak sabit bir değer elde edilmeye çalışılması, yine PSA düzeylerinin prostat hacmine bölünerek PSA dansitesi gibi parametreler elde edilmesi bu yaklaşımın sonucudur.

1991'den sonra yapılan çalışmalarla serum PSA'nın dominant formunun $\alpha 1$ antikimotripsinle yaptığı

kompleks formu olduğu saptanmıştır. Kompleks PSA olarak adlandırılan bu form kanserli hastalarda BPH'li hastalara göre daha yüksek düzeyde saptanmaktadır. Hiçbir yapı ile kompleks oluşturmayan serbest formun ise BPH'li hastalarda prostat kanserli hastalara göre daha yüksek bulunduğu pek çok çalışma ile doğrulanmıştır. Yapılan çalışmalarda PSA'nın kompleks formunun prostat kanserli hastalarda BPH'li hastalardan, serbest PSA formunun ise BPH'li hastalarda kanserli hastalardan yüksek olduğu gözlenmiştir (8,9).

Biz çalışmamızda, BPH ile prostat kanserinin birbiriyle kesiştiği tPSA düzeyi olan 1-12 ng/ml değere sahip prostat büyümeye kliniği olan hastalarda, tPSA ve onun serbest, kompleks izoformlarının prostat kanseri saptanmasındaki tanışal yararını değerlendirmeyi amaçladık.

GEREÇ VE YÖNTEM

OLGU

Calışmaya İzmir Atatürk Eğitim Hastanesi II. Üroloji polikliniğine prostat büyümeli şikayetili başvuran, yaş ortalaması 69,2 (en düşük 50, en yüksek 84) olan hastalardan serum tPSA değerleri 1-12 ng/ml arasındaki olanlar dahil edildi. Hastaların fizik muayene bulguları grade 1,2,3 benin ile grade 1,5, 2,5 nodüler arasında değişmekteydi.

Kan örnekleri sabah 8:00 ve 9:00 arasında, gece boyunca süren açlık sonrasında, vacutainer tüplerine

alındı ve 15 dk 3000 rpm'de santrifüj edilerek serumları ayrıldı. Rektal muayenenin serum tPSA düzeyleri üzerindeki artırmacı etkisi nedeniyle kanların alınmasından 3 gün öncesine kadar hastalara herhangi bir rektal muayene yapılmadı. Serum örnekleri kapaklı godeler içinde -20 °C'de analiz tarihine kadar saklandı.

Hastaların tPSA, serbest ve kompleks PSA ölçümleri yapıldıktan sonra, II. Üroloji kliniği tarafından, tüm hastalara TRUS (transrektal ultrasonografi) altında prostattan 6 kadran biopsi uygulandı. Hastaların biyopsi sonuçları İzmir Atatürk Eğitim Hastanesi Patoloji Laboratuvarı tarafından değerlendirildi

Serumda tPSA ve cPSA'nın Ölçümü

Direk kemiluminesan yöntemi ile Bayer ACS CENTAUR analizöründe ticari kitler kullanılarak ölçüldü (ADVIA, Centaur, ReadyPack, and ACS:180 are trademarks of Bayer Corporation).

Serumda Sebest PSA'nın Ölçümü

Radio immunassay (RIA) yöntemi ile DPC Free PSA kiti (Diagnostic Products Corporation, California, USA) ile çalışıldı. Radyoaktif ölçümü DPS' nin C12 marka Gama sayacında yapıldı. Sonuçlar 7 adet standart kullanılarak çizilen ölçümleme eğrisinde ng/ml cinsinden belirlendi.

İstatistik

Tüm istatistiksel analizler SPSS (version 11.0; SPSS Inc, Chicago, IL, USA) kullanılarak yapıldı. Veriler % 95 güven aralığında ortalama ± standart sapma (SD) olarak verildi. Gruplar arasındaki farklılıklar Mann-Whitney U testi kullanılarak saptandı. Biyokimyasal parametreler (tPSA, cPSA, fPSA, f/t PSA, c/t PSA) ve patolojik biyopsi sonuçları arasındaki ilişki ROC (receive operating characteristics) eğrileri ile değerlendirildi. Değişkenler arasındaki ilişkinin değerlendirilmesinde Pearson korelasyon katsayısi (r) kullanıldı. $p < 0.05$ anlamlı farklılık olarak kabul edildi.

BULGULAR

Tablo 1'de çalışmaya katılan hastaların biyopsi sonuçlarına göre (BPH ve prostat kanseri) yaş

ve biyokimyasal parametrelerinin (tPSA, cPSA, fPSA, f/t PSA, c/t PSA) sonuçları görülmektedir.

Tablo 1. Hastaların biyopsi sonuçlarına göre yaş ve biyokimyasal parametreleri.

	BPH n=38	Prostat Kanseri n=8	Total n= 46
Yaş	$67,13 \pm 7,42$	$70,50 \pm 7,15$	$67,72 \pm 7,41$
tPSA (ng/ml)	$5,89 \pm 3,0$	$8,6 \pm 3,82 *$	$6,36 \pm 3,33$
fPSA (ng/ml)	$1,69 \pm 1,33$	$1,22 \pm 0,56$	$1,61 \pm 1,24$
cPSA (ng/ml)	$4,02 \pm 2,32$	$7,16 \pm 3,79 *$	$4,56 \pm 2,85$
fPSA/tPSA	$0,27 \pm 0,14$	$0,19 \pm 0,14$	$0,26 \pm 0,14$
cPSA/tPSA	$0,67 \pm 0,14$	$0,77 \pm 0,15$	$0,69 \pm 0,15$

* $p < .05$ prostat kanserli hastaların BPH'li hastalar ile karşılaştırılması

Sonuçlar ortalama ± standart sapma olarak gösterilmiştir.

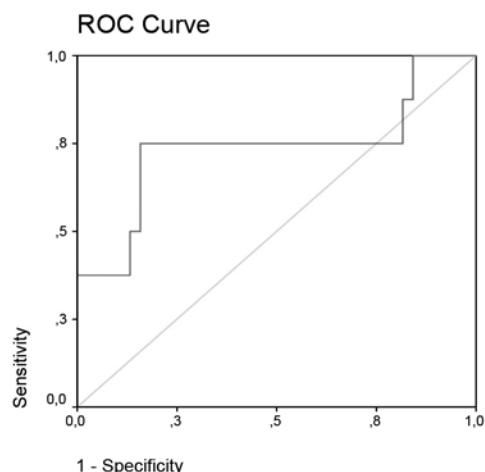
Hastalar biyopsi sonuçlarına göre BPH ve prostat kanseri olarak gruplandırıldıktan sonra yaş ve biyokimyasal parametreleri istatistiksel olarak değerlendirildi. Prostat kanserli hastalar ile BPH'li hastalar arasındaki yaş farkı anlamsızdı ($p=0,2$). Prostat kanserli hastalar ile BPH'li hastalar biyokimyasal parametreler açısından karşılaştırıldıklarında, serum tPSA ve cPSA değerleri prostat kanserli hastalarda BPH'li hastalara göre anlamlı yüksek bulundu (sırasıyla $p=0,037$, $p=0,03$). Serum fPSA düzeyleri, f/t PSA ve c/t PSA oranları istatistiksel olarak değerlendirildiğinde ise prostat kanserli ve BPH'li hastalar arasında anlamlı fark saptanamadı (sırasıyla $p=0,6$, $p=0,09$, $p=0,093$).

Hastaların biyokimyasal parametreleri (tPSA, cPSA, fPSA, f/t PSA, c/t PSA) ile patolojik biyopsi sonuçları arasındaki ilişki ROC grafikleri ile değerlendirildi.

tPSA için ROC eğrisinin altında kalan alan (AUC) 0,737 ve p değeri 0,037'dir. p değeri $<0,05$ olduğundan tPSA için ROC eğrisinin altında kalan alan kanser saptaması açısından anlamlı bulundu Tablo 2, Grafik 1.

Tablo 2. tPSA'nın %100, %87,5, %75 duyarlılık seviyelerinde sırasıyla belirlenen cut off (esik değeri) tPSA değerlerindeki (2,3, 2,6, 8,9) özgüllükleri

tPSA		
% duyarlılık	Cut off	% özgüllük
100	2,3	15
87,5	2,6	19
75	8,9	78



Grafik 1. Tüm hastalardaki tPSA değerlerinin patolojik biyopsi sonuçları ile değerlendirilmesi.

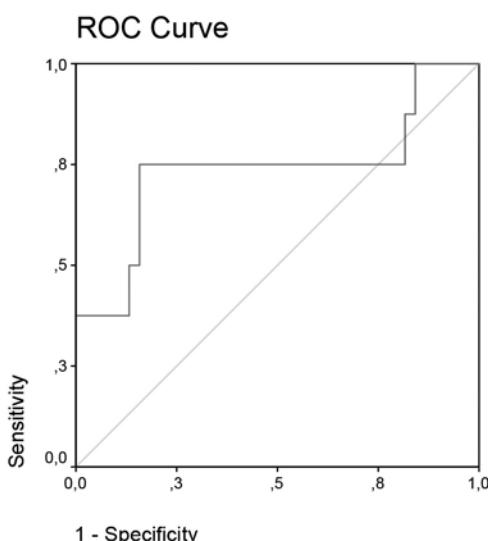
cPSA için %100,%87,%75.%62 duyarlılık seviyele-rinde sırasıyla 1.29, 1.42, 3.7, 6.5 cPSA cut off değerlerindeki tümör saptama özgüllükleri tablo 3'de sunulmuştur. cPSA için ROC eğrisinin altında kalan alan (AUC=0,747) değerlendirildiğinde kanser saptaması açısından anlamlı bulundu ($p=0.03$), Gra-fik 2.

Tablo 3. cPSA'nın %100, %87,2, %75,%62 duyarlılık seviyele-rinde sırasıyla belirlenen cut off (esik değeri) cPSA değerlerindeki (1.29, 1.42, 3.7, 6.5) özgüllükleri

cPSA		
% duyarlılık	Cut off	% özgüllük
100	1.29	11
87,2	1.42	13
75	3.7	50
62	6.5	80

Serum fPSA değerleri ($AUC=0.444$, $p=0.6$), f/t PSA ($AUC=0.308$, $p=0.09$) ve c/t PSA ($AUC=0.691$, $p=0.093$) oranları kanser saptama özellikleri açısından

ROC eğrileri ile değerlendirildiklerinde ROC eğrilerinin altında kalan alanlar anlamsızdı.



Grafik 2. Tüm hastalardaki cPSA değerlerinin patolojik biyopsi sonuçları ile değerlendirilmesi.

TARTIŞMA

Ideal bir tümör belirteci olmamasına rağmen, günümüzde üroonkoloji kliniğinde çok önemli bir yer tutmakta olan PSA'nın prediktif değerini artırmaya yönelik birçok çalışma yapılmaktadır. Ancak PSA'nın prostat kanseri ve enfeksiyon gibi proseslerin yanı sıra hasta yaşı ve prostat hacminden de etkilendiğinin anlaşılması ve hatta BPH'li hastaların 1/3'ünde üst sınır olarak bilinen 4 ng/ml'nin üzerinde ölçülmesi PSA'nın özgüllüğünü artıracak yeni yaklaşımların geliştirilmesini zorunlu kılmıştır (4,5, 6,7). Son yıllarda bu çalışmalar PSA izoformları üzerinde yoğunlaşmıştır.

Biz çalışmamızda prostat kanseri ve BPH'nin birbirileyle kesiştiği tPSA değerleri olan 1-12 ng/ml serum tPSA düzeylerine sahip, prostat büyümeli kliniği veren 46 prospektif hastada, PSA'nın serbest ve kompleks izoformlarının düzeyleri ile patolojik biyopsi sonuçları arasındaki ilişkiyi değerlendirmeyi amaçladık. Ayrıca bu parametrelerin prostat kanseri tanısında tPSA'ne ve birbirlerine üstünlükleri olup olmadığını araştırdık.

Yüzde fPSA ve f/tPSA oranı 1990'lı yılların ortalarından beri klinik olarak kullanılan parametrelerdir (10).

f/tPSA oranının prostat kanseri ve BPH ayrimında tPSA'den daha üstün bir parametre olduğunu destekleyen çok sayıda çalışma mevcuttur (11,12,13,14). Ancak bu oranın prostat kanseri ve BPH'si ayrimında diğer parameterlere göre üstünlüğünün olamadığını rapor eden çalışmalarla bulunmaktadır (15). Bizim çalışmamızda katılan hastalarda serum fPSA düzeyleri ve f/tPSA oranları BPH'li hastalarda prostat kanserli hastalara göre yüksek olmasına karşın bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. Ayrıca fPSA ve f/tPSA oranlarının prostat kanseri saptanması için ROC eğrilerinin altında kapladığı alan anlamsızdı.

Serum proteaz inhibitörlerine bağlanan, immun yöntemlerle tespit edilebilen PSA formlarının (PSA- α 1 Antikimotripsin [PSA-ACT] ve daha az miktarda PSA- α 1-Proteaz inhibitör [PSA-API]) toplamı; cPSA olarak isimlendirilmektedir (16). cPSA analizinin potansiyel klinik kullanım alanları, gri zon PSA düzeyine sahip hastalarda tPSA'nın kinik performansını artırmak ve tekrarlayan prostat kanserlerinde serum cPSA'nın de erken artışların belirlenmesidir. İlk zamanlarda yapılan çalışmalar prostat kanserli erkeklerin benin hastalığı olanlara göre daha yüksek cPSA düzeylerine sahip olduğunu göstermiştir. Bu çalışmalarla nonspesifik bağlanma ile ilgili problemler PSA-ACT'in doğru ölçümünü önlemiştir ve bunun sonucu olarak cPSA yerini fPSA'ne bırakmıştır. Fakat immunoassay teknolojisindeki ilerlemeler cPSA'ne özgü bir serum testini ortaya çıkarmıştır. Immuno 1 cPSA (Bayer Diagnostics, Tarrytown, NY); sadece cPSA ölçümüne izin veren, serumdaki fPSA'nın tüm formlarını temizlemeye yönelik E-epitopu adı verilen "soğuk antikor" kullanımıma dayanan bir yöntem olarak sunulmuştur (17). Bu metotda hem PSA-ACT hem de PSA-API ölçülmüş olur (15).

cPSA ölçümünün prostat kanseri tanısı için uygun olduğunu gösteren çalışmalar yayınlanmıştır. Brawer ve ark. retrospektif örnekleri kullanarak Bayer cPSA analizinin ilk değerlendirmesini bildirmiştir. Bu ve daha sonraki yaptıkları çalışmalarında cPSA'nın prostat kanseri tanısı koymada tPSA'nın tanısal performansını attırdığını bulmuşlar ve gri zon PSA düzeyine sahip hastalarda, benzer duyarlılıklarda cPSA'nın tPSA'den daha özgü olduğu bildirmiştir (8,9).

cPSA'nın klinik değeri aynı zamanda 4 ng/ml'nin altında PSA düzeyli erkeklerde de değerlendirilmiştir. Düşük tPSA düzeyli hastalarda cPSA ölçümünün, kanser tanısı koymada tPSA ve PSA oranlarına göre özgünlükte göreceli bir üstünlüğünün olduğu bildirilmiştir (14,18,19). Croal ve ark. Bayer cPSA metodunu değerlendirmişler ve cPSA'nın tanısal performansının standart tPSA'den üstün olduğunu bulmuşlardır (20) Mitchell ve ark. cPSA'nın tanısal performansının diğer PSA testlerinden ve serum tPSA düzeyleri 2.6-20 ng/ml arasında olan hasta gruplarında, çalışılan oranlardan daha iyi olduğunu bildirmiştir (21). Brawer ve ark serum PSA'sı 0,37 ile 117 ng/ml arasında değişen geniş bir hasta grubunda yaptıkları çalışmada cPSA'nın tüm total PSA düzeylerinde tümör saptama özgünlüğü açısından f/t PSA ve c/t PSA oranına benzer bir özgünlük elde etmişlerdir. Özellikle serum tPSA'nın 4-10 ng/ml düzeylerinde olduğu hasta grubunda serum cPSA düzeylerinin tümör saptama özgünlüğü f/t PSA özgünlüğüne benzer bulmuşlar ve cPSA ölçümünün f/t PSA oranına alternatif olabileceğini ileri sürmüştür (9).

Biz de çalışmamızda Bayer'in immuno 1 yöntemi ile belirlenen cPSA değerlerinin prostat kanseri için tanısal performansını değerlendirdik. Çalışmamızda, prostat kanserli hastaların ortalama cPSA değerleri BPH'li hastaların ortalamalarından anlamlı derecede yüksek bulundu. Ayrıca cPSA'nın kanser saptama özgünlüğünü ROC eğrileriyle değerlendirdiğimizde, Maeda (22) ve Okegawa'nın (23) çalışmaları ile uyumlu olarak cPSA için eğri altında kalan alanın (AUC) tPSA'den daha yüksek olduğu belirlendi. Her iki parametrenin ROC eğrilerini karşılaştırdığımızda ise bu yüksekliğin anlamlı olduğu görüldü. Ancak daha önce yapılan çalışmalarla rapor edilmiş olan c/t PSA oranın tümör saptama özgünlüğünü artırdığı yönündeki bulgular bizim sonuçlarımıza uyumsuzdur. Bizim çalışmamızda c/t PSA oranı ile tümör saptama özgünlüğü arasında anlamlı bir ilişki bulunamadı. Bu uyumsuzluğun hasta sayımızın (özellikle prostat kanserli hastalarımızın) diğer çalışmalarla oranla sınırlı sayıda olmasından kaynaklanabileceği düşünüldü.

Çalışmamızın sonuçları prostat kanserinin ayırıcı tanısında, özellikle gri zon olarak adlandırılan tPSA düzeylerinde, cPSA düzeylerinin biyopsi endikasyonu koy-

mada yol gösterici olabileceğini düşündürmektedir. Ayrıca serum fPSA düzeyleri ve f/t PSA oranının prostat kanseri ve BPH ayrimında, serum tPSA düzeylerine göre üstünlükleri saptanamamıştır. Bunlara ek olarak cPSA'nın fPSA'e göre birçok analitik avantajı da bulunmaktadır (cPSA'nın serum konsantrasyonu fPSA'e göre daha fazladır ve serum stabilitesi daha uzundur, f/t PSA ölçümede iki test gereklidir ve bu nedenle biasın kaynakları artmıştır) (24,25). Tüm bu bulgular birlikte değerlendirildiğinde, prostat kanser saptanmasında tPSA ile birlikte f/t PSA oranı kullanımı yerine serum cPSA düzeylerinin kullanılmasının daha faydalı olabileceği kanısındayız. Ancak PSA ve izoformlarının prostat kanserini tanı ve evrelemesinde kullanımı ile ilgili daha çok sayıda hasta ile, daha uzun süreli çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

- Boyle P. Trends in cancer mortality in Europe. Eur J Cancer 1992; 28:7-8.
- Torane RE, Chu KC, Brawley OW. Implications of stage specific survival rates in assessing recent declines in prostate cancer mortality rates. Epidemiology 2000; 11: 167-170.
- Cookson MS. Prostate cancer; screening and early detection. Cancer Control 2001; 8: 133-140.
- Stamey TA, Yang N, Hay AR, McNeal JE, Freiha FS, et al. Prostate-specific antigen as a serum marker for adenocarcinoma of the prostate. N Engl J Med 1987; 317 (15): 909-16.
- Oesterling JE, Rice DC, Glenski WJ, Bergstrahl EJ. Effect of cystoscopy, prostate biopsy, and transrectal resection of prostate on serum PSA concentration. Urology 1993; 42(3): 276-82.
- Lange PH, Ercole CJ, Lightner DJ, Fraley EE, Vessella R. The value of serum PSA determinations before and after radical prostatectomy. J Urol 1989; 141(4): 873-9.
- Babaian RJ, Fritzsche HA, Evans RB. Prostate-specific antigen and prostate gland volume: correlation and clinical application. J Clin Lab Anal 1990; 4(2): 135-7.
- Brawer MK, Meyer GE, Letran JL, Bankson DD, Morris DL, et al. Measurement of complexed PSA improves specificity for early detection of prostate cancer. Urology 1998; 52(3):372-8.
- Brawer MK, Cheli CD, Neaman IE, Goldblatt J, Smith C, et al. Complexed prostate specific antigen provides significant enhancement of specificity compared with total PSA for detecting prostate cancer. J Urol 2000 May; 163(5):1476-80.
- Stephan KJ, Eleftherios P, Diamondis HG. Prostate-specific antigen, its molecular forms and other kallikrein markers for detection of prostate cancer. Urology 2002; 59:2-8.
- Tanguay S, Begin LR, Elhilali MM, Behlouli H, Karakiewicz PI, et al. Comparative evaluation of total PSA, free PSA and complexed PSA in prostate cancer detection. Urology 2002 Feb; 59(2): 261-5.
- Okihara K, Cheli CD, Partin AW, Fritche HA, Chan DW, et al. Comparative analysis of complexed prostate specific antigen, free prostate specific antigen and their ratio in detecting prostate cancer. J Urol 2002 May; 167(5): 2017-23; discussion 2023-4.
- Parsons JK, Brawer MK, Cheli CD, Partin AW, Djavan R. Complexed prostate specific antigen (PSA) reduce unnecessary prostate biopsies in the 2.6-4.0 ng/ml range of total PSA. BJU Int 2004 Jul; 94(1): 47-50.
- Roddam AW, Duffy MJ, Hamdy FC, Ward AM, Patnick J, Use of prostate-specific antigen (PSA) isoforms for the detection of prostate cancer in men with a PSA level of 2-10 ng/ml: systematic review and meta-analysis. Eur Urol. 2005 Sep; 48(3):386-99; discussion 398-9.
- Okegawa T, Noda H, Nutahara K, Higashihara E. Comparisons of the various combinations of free, complexed, and total prostate-specific antigen for detection of prostate cancer. Eur Urol 2000 Oct; 38(4): 380-7.
- Gretzer MB, Partin AW. PSA markers in prostate cancer detection. Urol Clin North Am 2003 Nov; 30(4): 677-86.
- Morris DL, Dillon PW, Very DL, Ng P, Kish L, et al. Bayer immuno 1 PSA assay: an automated, ultrasensitive method to quantitate total PSA in serum. J Clin Lab Anal 1998; 12(1): 65-74.
- Takashi S, Tomoyosu T, Yasumoto N. Prostate specific antigen complexed to α 1 antichymotrypsin in patients with intermediate prostate specific levels. Cancer 2002; 94: 1685-1695.
- Fischer K, Loertzer H, Fornara P. The use of complexed PSA for the early detection of prostate cancer. Anticancer Res 2005 May-Jun; 25(3A): 1591-6.
- Croal BL, Mitchell I, Dickie A, Duff PA, Cohen NP, et al. Complexed prostate specific antigen and the "prostate-specific antigen gap". Clin Chem 1999 Nov; 45 (11): 2040-1.
- Mitchell ID, Croal BL, Dickie A, Cohen NP, Ross I. A prospective study to evaluate the role of complexed prostate specific antigen ratio for the diagnosis of prostate cancer. J Urol 2001 May; 65(5): 1549-53.
- Maeda H, Arai Y, Aoki Y, Okubo K, Okada T, et al. cPSA and its volume indices in the detection of prostate cancer. Urology 1999 Aug; 54(2): 225-8.
- Okegawa T, Kinjo M, Watanabe K, Noda H, Kato M, et al. The significance of the free-to-complexed prostate-specific antigen (PSA) ratio in prostate cancer detection in patients with a PSA level of 4.1-10.0 ng/ml. BJU Int 2000 Apr; 85(6):708-14.
- Djavan B, Remzi M, Zlotta AR, Raverty V, Hammerer P, et al. Complexed prostate-specific antigen, complexed prostate-specific antigen density of total and transition zone, complexed/total prostate-specific antigen ratio, free-to-total prostate-specific antigen ratio, density of total and transition zone prostate-specific antigen: results of the prospective multicenter European trial. Urology 2002 Oct; 60(4 Suppl 1): 4-9.
- Kirkali G, Haklar G. Prostat Spesifik Antijen. Tibbi Laboratuvarlarda Standardizasyon ve Kalite Yönetimi. Edt. Arslan D, İzmir 2000: 255-264.

KLİNİK ÇALIŞMA

İZMİR ATATÜRK EĞİTİM HASTANESİ TIP DERGİSİ 2006, 44 (1): 17-22

Okan ÖZKAYA*
Mekin SEZİK*
Hakan KAYA*
Hülya Toyran SEZİK**
Elif GüL YAPAR EYİ***

* Süleyman Demirel Üniversitesi
Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları
ve Doğum Anabilim Dalı, Isparta.

** Zekai Tahir Burak Kadın Sağlığı
Eğitim ve Araştırma Hastanesi
(halen Isparta Doğumevi ve
Çocuk Hastanesi)

*** Zekai Tahir Burak Kadın Sağlığı
Eğitim ve Araştırma Hastanesi

PREEKLAMPTİK GEBELERDE FETAL CİNSİYETİN MATERNAL VE FETAL SONUÇLAR ÜZERİNE ETKİSİ

Maternal and Fetal Outcomes in
Relation to Fetal Gender in
Preeclamptic Pregnancies

ÖZET

Giriş ve Amaç: Kız ve erkek fetus taşıyan preeklamptik gebeler arasında, fetal cinsiyet farklılığının maternal ve fetal morbidite ve mortalite üzerine olan etkilerini araştırmaktır. Materyal ve Metot: Üçüncü basamak hastanede yatan ve tedavisi yapılan 682 preeklamptik hasta retrospektif olarak incelendi. Hastalarдан erkek fetus taşıyan 309'u 1. grubu, kız fetus taşıyan 373 hasta 2. grubu oluşturdu. Her iki grup HELLP sendromu, eklampsi, maternal komplikasyonlar, antihipertansif ve magnezyum sülfat tedavisi, akut fetal distres, intrauterin ölüm oranları açısından karşılaştırıldı. Ayrıca yenidoğan hipoglisemisi, yenidoğan hipokalemisi, yenidoğan sepsisi, yenidoğan konvülzyonu, yenidoğanda intrakraniyal kanama ve yenidoğan yoğun bakım ihtiyacı açısından da gruplar karşılaştırıldı. İstatistiksel analizde Student's t-test, Ki-kare test ve "backward conditional" lojistik regresyon testleri kullanıldı.

Bulgular: Erkek fetus/kız fetus oranı 0.82 olarak saptandı. Erkek fetus taşıyan gebelerde "univariate" analizde maternal trombosit seviyesi anlamlı olarak düşük bulundu ($p=0.046$). Fetal cinsiyetin morbiditeye etkisinin diğer etkenlerden bağımsız olarak değerlendirilmesi amacıyla yapılan lojistik regresyon analizlerinde, fetal cinsiyet farklılığının hiçbir maternal ve yenidoğan komplikasyonu açısından fark oluşturmadığı saptandı.

Sonuç: Preeklamptik gebelerde fetal cinsiyetin hastalığın seyri, maternal ve fetal sonuçlar üzerine etkisi saptanmadı.

Yazışma adresi: Dr. Okan ÖZKAYA
SDÜ Tıp Fakültesi Kadın
Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı 32260, Isparta
Tel: 0 246 211 2100 GSM : 0 542 326 5900
Faks : 0 246 237 1762 E-mail: drokanozkaya@yahoo.com

SUMMARY

Key Words:

preeclampsia, fetal gender, morbidity

Background and Aim: To investigate the effects of fetal gender in preeclamptic women on fetomaternal morbidity and mortality

Material and methods: Six hundred and eighty-two preeclamptic women admitted to a tertiary-care facility were included. Pregnancies with a female ($n=373$) and a male fetus ($n=309$) were compared considering the incidences of morbidity including HELLP syndrome, eclampsia, requirement for antihypertensive or magnesium sulfate therapy, acute fetal distress, stillbirth and neonatal outcomes including hypoglycemia, hypocalcemia, sepsis, convulsions, intracranial hemorrhage, and admission to neonatal intensive care unit. Student's t-test, chi-square test, and logistic regression with backward conditional elimination were used for statistical assessment.

Results: Male-to-female ratio was 0.82. In univariate analyses, mean platelet values were significantly lower ($p=0.046$) in pregnancies with a male fetus. After eliminating confounding factors with logistic regression models, fetal gender was not associated with any of the maternal or neonatal morbidity categories.

Conclusion: Fetal gender seems to have no effect on severity of disease and fetomaternal outcomes in preeclampsia.

GİRİŞ

Preeklampsi nullipar gebelerin %5-7'sini etkileyen, gebeliğe ait önemli bir maternal ve perinatal morbidite ve mortalite nedenidir (1). Preeklampsi risk faktörlerinden en önemlileri, nulliparite, ailede veya önceki gebeliklerde preeklampsi ve hipertansiyon öyküsü olması, gestasyonel diyabet, 35 yaş üzeri gebelik ve çoğul gebeliklerdir (2,3). Sigara kullanmak ve düşük vücut kitle indeksi olması durumlarında risk azalmaktadır (2).

Preeklampsi etyolojisinde human koryonik gonadotropin (hCG) seviyesinin önemli olduğu ve preeklampik gebelerde hCG seviyelerinin daha yüksek olduğu bilinmektedir (4). Serum hCG seviyesinin kız fetus taşıyan gebelerde erkek fetus taşıyan gebelere göre daha yüksek olduğu gösterilmiştir (5). Yine yüksek hCG'nin ciddi preeklampsi ile ilişkili olduğu bilinmektedir. Literatürdeki bir çalışmada preterm preeklampik gebelerin, normotansif gebelere göre daha fazla kız fetus sahibi oldukları saptanmıştır (6).

Bizim mevcut çalışmadaki amacımız, kız ve erkek fetus taşıyan preeklampik gebeler arasında, fetal cinsiyet farkının maternal ve fetal morbidite ve mortalite üzerine olan etkilerini araştırmaktır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Zekai Tahir Burak Kadın Sağlığı Eğitim ve Araştırma Hastanesi ile Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum

Kliniği'ne yatan ve tedavisi yapılan 682 preeklampik hasta retrospektif olarak incelendi. Çalışmaya çoğul gebeliği olan hastalar alınmadı. Preeklampsi tanısı için kan basıncının (en az 4 saat aralıklar ile 2 kez) $\geq 140/90$ mmHg ve proteinürünün ≥ 30 mg/dl (veya spot idrarda +1 ve üzeri) olması kabul edildi (7). Toplam 682 hastanın 309'unda erkek fetus, geri kalan 373'ü kız fetus taşımaktaydı. Hastaların tamamına ilk gelişlerinde, rutin fizik muayene ve obstetrik ultrasonografileri, rutin biyokimya tetkikleri, tam idrar analizi, tam kan sayımı ve koagülasyon profili tetkikleri yapıldı. HELLP sendromu kriteri olarak trombosit sayısı $\leq 150.000 / \mu\text{L}$ ve aspartat transferaz > 70 U/L kabul edildi. Eklampsi ise, preeklampsiye jeneralize nöbetlerin eşlik etmesi olarak değerlendirildi. Hematolojik komplikasyon olarak kesi yerlerinde hematom ve kan ürünü transfüzyonu yapılmış olması kabul edildi.

Her iki grup HELLP sendromu, eklampsi, maternal komplikasyonlar, antihipertansif ve magnezyum sülfat tedavisi, akut fetal distres, intrauterin ölüm oranları açısından karşılaştırıldı. Ayrıca yenidoğan hipoglisemisi, yenidoğan hipokalsemisi, yenidoğan sepsisi, yenidoğan konvülzyonu, yenidoğanda intrakranial kanama ve yenidoğan yoğun bakım ihtiyacı açısından da gruplar karşılaştırıldı. Verilerin istatistiksel analizi SPSS (Statistical Packages for the Social Science) sürüm 13.0 ile yapıldı. İstatistiksel analizde Student's t-test, Ki-kare test ve "backward conditional" lojistik regresyon testleri kullanıldı. $P<0.05$ anlamlı olarak kabul edildi.

Tablo 1. Gruplar arası maternal faktörler açısından “univariate” analiz sonuçları

	Erkek fetus taşıyan gebeler (n=309)	Kız fetus taşıyan gebeler (n=373)	P
Yaş (yıl)	28.5 ± 6.1	28.3 ± 6.7	0.609
Gravide	2.9 ± 2.1	2.9 ± 2.2	0.683
Parite	1.4 ± 1.7	1.5 ± 1.8	0.759
Gebelik haftası (hafta)	35.0 ± 4.2	34.7 ± 4.4	0.352
Fetal kilo (g)	2381 ± 987	2320 ± 942	0.439
Sistolik tansiyon arteryal (mmHg)	150 ± 16.6	148.9 ± 13.6	0.281
Diastolik tansiyon arteryal (mmHg)	95.2 ± 10.5	95.6 ± 9.8	0.632
Hemoglobin (g/dl)	12.2 ± 1.8	12.1 ± 1.9	0.399
Hematokrit (%)	36.3 ± 5.2	36.2 ± 5.3	0.623
Fibrinojen (mg/dl)	451 ± 122	467 ± 108	0.080
Aspartat transferaz (U/L)	54.8 ± 113	45.2 ± 72.5	0.181
Alanin transferaz (U/L)	37.0 ± 69.2	28.7 ± 47.6	0.068
Sodyum (mmol/dl)	137.9 ± 4.2	138 ± 4.3	0.553
Potasyum (mmol/dl)	4.2 ± 0.5	4.2 ± 0.6	0.690
Protrombin Zamanı (sn)	12.1 ± 1.6	12.1 ± 1.9	0.911
Aktive parsiyel tromboplastin zamanı (sn)	32.7 ± 4.9	33.0 ± 4.4	0.377
Spot idrar proteini (mg/dl)	274 ± 199	265 ± 190	0.568
Lökosit ($\times 10^3/\mu\text{L}$)	12.1 ± 4.0	11.9 ± 3.5	0.460
Trombosit ($\times 10^3/\mu\text{L}$)	196 ± 76	208 ± 77	0.046
Serum Kreatinin (mg/dl)	0.85 ± 0.28	0.82 ± 1.13	0.441
Serum üre (mg/dl)	28.5 ± 11.3	28.6 ± 13.3	0.949
Bilirubin (mg/dl)	0.62 ± 0.3	0.57 ± 0.4	0.471
Serum proteini (g/dl)	6.1 ± 0.8	6.0 ± 0.7	0.320
Serum albumini (g/dl)	3.1 ± 0.5	3.0 ± 0.5	0.535
Apgar skoru 1. dakika	6.0 ± 1.5	6.0 ± 1.4	0.927
Apgar skoru 5. dakika	8.2 ± 1.2	8.1 ± 1.2	0.525
Antihipertansif tedavi	149 (%48.2)	188 (%50.4)	0.570
Magnesium sülfat tedavisi	111 (%35.9)	135 (%36.2)	0.942
Akut fetal distres	79 (%25.6)	85 (%22.8)	0.398
Hematolojik komplikasyon	42 (%13.6)	38 (%10.2)	0.169
En az 1 komplikasyon	79 (%25.6)	79 (%21.2)	0.176
Eklampsı	7 (%2.3)	6 (%1.6)	0.532
HELLP sendromu	59 (%19.1)	57 (%15.3)	0.187
Plasenta dekolmanı	8 (%2.6)	7 (%1.9)	0.528
Doğum indüksiyonu	138 (%44.7)	153 (%41)	0.339
Gestasyonel diyabet	6 (%2)	2 (%0.5)	0.088
İntrauterin fetal kayıp*	35 (%12.3)	43 (%13)	0.781

Veriler ortalama ± standart sapma ve sayı (%) olarak verilmiştir.

* İntrauterin fetal kayıp verisi tam olan 615 hastaya göre yapılmıştır.

Tablo 2. Gruplar arası yenidoğan sonuçları açısından “univariate” analiz sonuçları*

	Erkek fetus (n=250)	Kız fetus (n=287)	P
Hemotokrit (%)	63.6 ± 7.6	62.1 ± 9.5	0.203
Trombosit ($\times 10^3/\mu\text{L}$)	174.2 ± 88.5	210.5 ± 132	0.111
Yenidoğan intrakranial kanama	5 (%2)	6 (%2.1)	0.941
Yenidoğan yoğun bakım ihtiyacı	174 (%70)	194 (%68)	0.466
Yenidoğan hipoglisemi	16 (%6.4)	16 (%5.6)	0.687
Yenidoğan hipokalsemi	12 (%4.8)	12 (%4.2)	0.729
Yenidoğan trombositopeni	73 (%29.2)	82 (%28.5)	0.412
Yenidoğan sepsis	9 (%3.6)	14 (%4.9)	0.466
Yenidoğan konvülzyon	5 (%2)	5 (%1.7)	0.826
Sarılık	44 (%17.6)	48 (%16.7)	0.788

Veriler ortalama ± standart sapma ve sayı (%) olarak verilmiştir.

*Canlı doğan toplam 537 yenidoğana göre yapılmıştır.

Tablo 3. Fetal cinsiyetin erkek olması durumundaki maternal ve fetal sonuçların lojistik regresyon incelemesi*

	beta-values	Odds ratio (confidence interval)	P
HELLP sendromu	0.19	1.2 (0.7-2.1)	0.47
Eklampsı	-0.15	0.99 (0.98-1.01)	0.78
En az bir komplikasyon oranı	-0.01	0.59 (0.1-2.9)	0.52
Hematolojik komplikasyon	-0.18	0.98 (0.6-1.5)	0.95
Akut fetal distress	-0.2	0.8 (0.5-1.18)	0.29
İntrauterin fetal kayıp	-0.13	0.87 (0.5-1.4)	0.58
Yenidoğan yoğun bakım ihtiyacı	0.90	1.1 (0.7-1.6)	0.65
Yenidoğan konvülzyon	-0.2	0.8 (0.2-2.8)	0.74
Yenidoğan intrakranial kanama	0.55	1.7 (0.5-6.2)	0.39
Yenidoğan Hipoglisemisi	-0.18	0.8 (0.3-1.7)	0.62
Yenidoğan Hipokalsemisi	-0.19	0.82 (0.3-1.8)	0.64
Sarılık	-0.1	0.8 (0.5-1.3)	0.56

* Maternal trombosit, fibrinojen, alanin aminotransferaz ve gestasyonel diyabet kofaktör olarak dahil edilmiştir.

BULGULAR

Preeklampsı tanısı ile izlenen hastaların 309’unda (%45.3) erkek fetus, geri kalan 373’ü (%54.7) kız fetus taşımaktaydı. Erkek fetus/kız fetus oranı 0.82 olarak saptandı. Erkek fetus taşıyan gebelerde “univariate” analizde maternal trombosit seviyesi anlamlı olarak düşük bulundu ($p=0.046$). Bununla beraber kız fetus sahibi gebelerde ise, gestasyonel diyabet sıklığı, maternal fibrinojen seviyesi ve maternal alanin aminotransferaz (ALT) seviyeleri sınırdı anlamlı olarak düşüktü (sırasıyla, $p=0.088$, $p=0.080$, $p=0.068$). Yenidoğan sonuçları açısından

ise gruplar arasında anlamlı farklılık yoktu. “Univariate” analiz sonuçları Tablo 1 ve 2’de verilmiştir. Toplam 682 gebenin 537’sinde canlı doğum olduğu saptandı. Toplam 67 gebenin canlı doğum hakkında bilgi edinilemediği için, yenidoğan sonuçları canlı doğum sayısı olan 537’ye göre değerlendirildi.

Fetal cinsiyetin morbiditeye etkisinin diğer etkenlerden bağımsız olarak değerlendirilmesi amacı ile yapılan lojistik regresyon analizlerinin sonuçları Tablo 3’de özetiştir. Lojistik regresyon analizinde, fetal cinsiyet farklılığının hiçbir maternal ve yenidoğan komplikasyonu açısından riski artırmadığı görülmektedir (Tablo 3).

TARTIŞMA

Hipertansif hastalıklar gebeliklerin yaklaşık %8-10’unu etkilemektedir. Preeklampsi gibi gebeliğe bağlı hipertansif bozukluklar, en önemli maternal ve fatal morbidite ve mortalite nedenlerini oluşturmaktadır. Erken doğum veya preeklampsi gibi gebelik patolojilerinde, fetal cinsiyet farklılığının önemli olabileceği öne sürülmektedir. Literatürde özellikle preeklampsi etyolojisinde androjen hormon seviyelerinin önemli olabileceği belirtilmektedir (4). Steier ve arkadaşları yaptıkları çalışmalarında normotansif gebelere göre, erkek fetus taşıyan preeklamptik gebelerde hem serum hCG hem de testosterone seviyelerinin yüksek olduğunu saptamışlardır. Yine normotansif gebelere göre preeklamptik kız fetus taşıyan gebelerde de testosterone seviyelerinin anlamlı olarak yüksek olduğunu bulmuşlardır (4). Daha önce yapılan literatür çalışmalarında yükselmiş hCG ve testosterone seviyelerinde preeklampsi sıklığının arttığı gösterilmiştir (8,9).

Hem serum hCG hem de testosterone seviyelerinde fetal cinsiyete göre farklılıklar olabilir ve buna bağlı olarak ta, preeklampsi sıklığı ve şiddeti değişimdir. Biz de bu hipoteze dayanarak, preeklamptik gebelerdeki fetal cinsiyet farklılığının, preeklampsi şiddeti, maternal ve fetal sonuçlar üzerine olan etkisini araştırdık. Çalışmada erkek fetus / kız fetus oranını 0.82 olarak hesapladık. Bu literatürdeki birçok çalışmaya göre daha düşük bir orandı. Bununla beraber fetal cinsiyetin maternal ve fetal morbidite ve mortalite sonucu açısından önemli bir fark oluşturmadığını saptadık. Literatürde bildiğimiz kadariyla bizim çalışmamız, preeklamptik gebelerde fetal cinsiyetin preeklampsi şiddeti, maternal ve fetal sonuçlar üzerine etkisinin değerlendirildiği ilk çalışmадır. Bununla beraber literatürde çoğunlukla fetal cinsiyet farklılığında preeklampsi görülmeye sıklığı araştırılmıştır. Makhseed ve arkadaşları toplam 10407 gebeyi fetal cinsiyet farklılığı açısından incelemişlerdir. Araştırmacılar çalışmalarında ne preeklampsi, ne de gebeliğin arttığı hipertansif bozukluklar açısından fetal cinsiyet farklılığının önemini olmadığını saptamışlardır. Ancak çalışmada primipar gebelerde preeklampsi sıklığının multiparlara göre daha fazla olduğu bulunmuştur. Sonuç olarak, iddia edildiği gibi serum hCG seviyesinin preeklampsi etyolojisinde önemli rolü olmayacağı belirtilmiştir (5).

Literatürde yapılan çalışmalarda genellikle erkek fetus taşıyan gebelerde hem erken doğum hem de preeklampsi sıklığının daha fazla olduğu bulunmuştur. Basso ve ark. yaptıkları çalışmalarında hem ikiz gebeliğin, hem de fetal cinsiyet farkının preeklampsi riskindeki etkisini değerlendirmiştir. Çalışmalarında az da olsa erkek fetus taşıyan gebelerde preeklampsi sıklığının arttığı bulunmuştur (10). Naeye ve arkadaşları da fetal cinsiyet farklılığının gebelik sonuçlarına etkisini araştırdıları bir çalışmalarda, preeklamptik erkek fetus taşıyan gebelerde gebeliğin erken dönemlerinde kan basıncının ve gebelik kilosunun daha fazla olduğunu saptamışlardır (11). Yine literatürde erkek fetus taşıyan gebelerin hipertansiyona daha yatkın oldukları (12,13), hipertansiyonla ilişkili erken doğumların ise kız fetus taşıyan gebelerde daha sık olduğu belirtilmektedir (14,15). Kız fetus taşıyan gebelerde uteroplazenter kan akımının azaldığı literatürde bildirilmektedir (11). Bu da kız fetuslerde hipertansiyona bağlı erken doğum sıklığının artmasını nedeni olabilir.

Her ne kadar erkek fetus taşıyan gebelerin preeklampsieye daha yatkın oldukları belirtirse de, Üstün ve arkadaşlarının çalışmasında fetal cinsiyetin preeklampsi açısından herhangi bir fark oluşturmadığı saptanmıştır (16). Bu çalışmada sadece obezite ile preeklampsi riski arasında anlamlı bir bağlantı bulunmuştur.

Bizim çalışmamızda fetal cinsiyet ile doğum şekli ve doğum indüksiyon gerekliliği arasında bir ilişki saptanmadı. Ancak literatürde 4070 erkek ve 4007 kız fetus taşıyan gebenin incelendiği bir çalışmada, erkek fetus taşıyan annelerde hem oksitosin ihtiyacı, hem de sezaryen ve müdahaleli doğum oranları anlamlı olarak daha fazla saptanmıştır (17). Bizim çalışmamızda ise sadece preeklamptik gebeler ve bu çalışmaya göre daha az vaka bulunduğu için, fetal cinsiyete göre doğum şekilleri arasında fark saptanmamış olabilir.

Literatürde gestasyonel yaşa göre erkek ve kız fetus taşıyan gebeler arasında preeklampsi riski farklılığı da çalışılmıştır. Yapılan bir çalışmada 37 hafta altındaki preeklamptik preterm doğumların kız fetus taşıyan gebelerde daha fazla olduğu, term doğumlarda ise erkek fetus taşıyan gebelerin daha fazla olduğu saptanmıştır. Aynı çalışmada preeklampsiden bağı-

mız olarak preterm doğumların sıkılıkla erkek fetus taşıyan gebelerde saptandığı bulunmuştur (18). Bizim çalışmamızda ise hastalar gebelik haftasına göre gruplandırılmamıştı.

Bizim çalışmamız literatürdeki çalışmalardan sadece preeklampik hastaları içermesi ve fetal cinsiyetin preeklampsı şiddeti ile maternal ve fetal sonuçlar üzerine etkisinin değerlendirilmesi açısından farklıdır. Çalışmada erkek fetus/kız fetus oranı literatüre göre daha düşük olarak saptandı. Fetal cinsiyet farklılığının preeklampsı şiddeti, maternal ve fetal morbidite ve mortalite üzerine hiçbir etkisinin olmadığı bulundu. Sonuç olarak, preeklampik gebelerde fetal cinsiyetin hastalığın seyri, maternal ve fetal sonuçlar üzerine etkisi olmayabilir.

KAYNAKLAR

1. Sibai BM, Caritis SN, Thom E, Klebanoff M, McNellis D, Rocco L, Paul RH, Romero R, Witter F, Rosen M, et al. Prevention of preeclampsia with low-dose aspirin in healthy, nulliparous pregnant women. The National Institute of Child Health and Human Development Network of Maternal-Fetal Medicine Units. *N Engl J Med* 1993; 329: 1213-8.
2. Conde-Agudelo A, Belizan JM. Risk factors for preeclampsia in a large cohort of Latin American and Caribbean women. *BJOG* 2000; 107: 75-83.
3. Eskenazi B, Fenster L, Sidney S. A multivariate analysis of risk factors for preeclampsia. *JAMA* 1991; 266: 237-41.
4. Steier JA, Ulstein M, Myking OL. Human chorionic gonadotropin and testosterone in normal and preeclamptic pregnancies in relation to fetal sex. *Obstet Gynecol* 2002; 100: 552-6.
5. Makhseed M, Musini VM, Ahmed MA. Association of fetal gender with pregnancy-induced hypertension and preeclampsia. *Int J Gynaecol Obstet* 1998; 63: 55-6.
6. Hsu CD, Witter FR. Fetal gender effect on preterm and term preeclamptic pregnancies. *Int J Gynaecol Obstet* 1994; 47: 53-4.
7. Odegard RA, Vatten LJ, Nilsen ST, Salvesen KA, Austgulen R. Risk factors and clinical manifestations of pre-eclampsia. *BJOG* 2000; 107: 1410-6.
8. Sorensen TK, Williams MA, Zingheim RW, Clement SJ, Hickok DE. Elevated second-trimester human chorionic gonadotropin and subsequent pregnancy-induced hypertension. *Am J Obstet Gynecol* 1993; 169: 834-8.
9. Acromite MT, Mantzoros CS, Leach RE, Hurwitz J, Dorey LG. Androgens in preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 180: 60-3.
10. Basso O, Olsen J. Sex ratio and twinning in women with hyperemesis or pre-eclampsia. *Epidemiology* 2001; 12: 747-9.
11. Naeye RL, Demers LM. Differing effects of fetal sex on pregnancy and its outcome. *Am J Med Genet Suppl* 1987; 3: 67-74.
12. Campbell DM, MacGillivray I, Carr-Hill R, Samphier M. Fetal sex and pre-eclampsia in primigravidae. *Br J Obstet Gynaecol* 1983; 90: 26-7.
13. Khong TY, Staples A, Chan AS, Keane RJ, Wilkinson CS. Pregnancies complicated by retained placenta: sex ratio and relation to pre-eclampsia. *Placenta* 1998; 19: 577-80.
14. Zeitlin J, Ancel PY, Larroque B, Kaminski M; EPIPAGE Study. Fetal sex and indicated very preterm birth: results of the EPIPAGE study. *Am J Obstet Gynecol* 2004; 190: 1322-5.
15. Ghidini A, Salafia CM. Gender differences of placental dysfunction in severe prematurity. *BJOG* 2005; 112: 140-4.
16. Üstün Y, Üstün EY, Zeteroğlu Ş, Şahin G, Kamacı M. Fetal cinsiyet ve maternal obezitenin reeklampsı ile ilişkisi. *Jinekoloji ve Obstetrik Dergisi* 2003; 17: 224-6.
17. Eogan MA, Geary MP, O'Connell MP, Keane DP. Effect of fetal sex on labour and delivery: retrospective review. *BMJ* 2003; 326: 137.
18. Vatten LJ, Skjaerven R. Offspring sex and pregnancy outcome by length of gestation. *Early Hum Dev* 2004; 76: 47-54.

KLINİK ÇALIŞMA

İZMİR ATATÜRK EĞİTİM HASTANESİ TIP DERGİSİ 2006, 44 (1): 23-29

Berrin Karaayak UZUN
İlhan AFŞAR
Özlem Yüksel ERGIN
Nükhet KURULTAY
Metin TÜRKER

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

YOĞUN BAKIM ÜNİTELERİNDE İDRAR KATETERİZASYONU UYGULANAN HASTALARDAKİ İDRAR ÖRNEKLERİNDEN İZOLE EDİLEN MİKROORGANİZMALAR

The Microorganisms Isolated from Urine Specimens
of Patients to Whom Urine Catherization was Applied
in Intensive Care Units

ÖZET

Nazokomiyal üriner sistem infeksiyonları günümüzde önemli bir sağlık problemidir. Yoğun bakım ünitelerinde tedavi gören hastalara uygulanan üriner kateterler aynı zamanda hastalar için infeksiyon riski taşıyabilirler. Çalışmamızda idrar kateteri uygulanan yoğun bakım hastalarının idrar örneklerindeki üremeler araştırılmıştır. Çalışmaya 44 kadın (% 42), 61 erkek (% 58) toplam 105 hasta alındı ve en az iki gün arayla 2 kez örnek alındı. Hastalardan alınan toplam 210 idrar örneğinin 155'inde üreme oldu. Uygulama süresi yönünden yapılan değerlendirmede 1-7 gün, 76 (76/155) üreme ile en fazla üreme saptanan gün arahlığı olarak saptandı. En fazla üreyen bakteri *Escherichia coli* ve en fazla üreyen maya *Candida albicans* olarak saptanmıştır.

SUMMARY

Nosocomial urinary system infections cause a substantial degree of health problems. The urinary catheters which are applied to patients in intensive care units may carry risk for infections. In our study we investigated the microorganism growth of urine specimens of intensive care unit patients. A total of 105 patients, 44(42%) female and 61 (58%) male, were enrolled in the study. Urine specimen collection was performed for 2 times in each patient. The second collection was done at least 2 days after the first one. The growth of microorganisms was observed in 155 of the total 210 urine specimens. When we considered the catheter application period, 76 of the 155 growth was observed between the 1th and 7th days of catherization. Among positive cultures for bacteria and yeast *Escherichia coli* and *Candida albicans* were the most frequent isolates respectively.

GİRİŞ

Günümüzde teknolojik gelişmeler ve yeni keşfedilen antibiyotiklere rağmen üriner sistem infeksiyonları (ÜSİ) halen önemli bir sağlık problemidir ve nazokomiyal bakteriyel infeksiyonların en sık görülen lokalizasyonudur. Nazokomiyal üriner sistem infeksiyonları

Yazışma adresi: Dr. Nukhet KURULTAY
İzmir Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Mikrobiyoloji laboratuvarı

(NÜSİ); sık rastlanmaları, tanı ve tedavi zorlukları, topluma getirdikleri ekonomik yük, hastanede kalma süresi ve maliyeti, iş gücü kaybı ve üriner sistem fonksiyonlarını bozmasından dolayı klinik önem taşımaktadır. Diğer yandan üriner kateterizasyon günümüzde tıbbi bakının önemli bir kısmını oluşturmaktadır (1, 2, 3, 4).

Yoğun bakım üniteleri (YBÜ) tüm hastane yatak kapasitesinin sadece % 10'unu oluşturmamasına karşın hastanede gelişen infeksiyonların yaklaşık % 25'iının saptandığı birimlerdir. Hastanenin diğer birimlerine kıyasla, YBÜ'de nazokomiyal infeksiyon (Nİ) sikliğinin 5- 10 misli daha fazla olduğu bilinmektedir. YBÜ'lerde altta yatan hastalığın ağırlığının yanında uygulanan çeşitli invazif girişimler infeksiyon gelişmesinde önemli pay sahibi olup, risk faktörlerinin bilinmesi ve gerekli önlemlerin alınması infeksiyon sıklığını azaltacaktır (5). Yatan hastaların % 10'u çeşitli nedenlerle kateterize edilmektedir. Hastanede kazanılan infeksiyonlarında % 80'i üriner kateterizasyonla ilişkilidir. Nİ'lerin %40- 60'ını ÜSİ oluşturmaktadır. YBÜ'lerde NÜSİ oranları ise genel servislerden 5- 10 kat daha fazla olup, ÜSİ'ler bu ünitelerde en sık görülen Nİ'dir (6, 7). Ancak YBÜ'nün tipine göre de bu oran değişebilmektedir. NÜSİ'lerde % 80- 85 olguda predispozan faktör üriner kateter uygulaması, % 10-15 olguda ise altta yatan hastalıklar ve ürolojik manüplasyonlar sorumlu tutulmaktadır. Kateterize edilen hastaların % 3-10'unda bakteriürü tespit edilmekte; bakteriürü tespit edilenlerin ise % 10-30'unda semptomatik ÜSİ, % 1-3'tünde ise bakteriyemi gelişmektedir (8, 9, 10, 11).

NÜSİ gelişmesi için bakterilerin mesaneyeye girmesi gerekmektedir. Kateter kalış süresi uzadıkça, bakteriürü şansı da artış göstermektedir. Kateterli hastalar mikroorganizmaları, ya konağın endojen florasından ya da sağlık personelinin ellerinden, kontamine aletler gibi eksojen ortamlardan edinirler (9, 10). Bu da özellikle YBÜ'deki immunitesi zayıflaşmış hastalarda önemli bir risk faktördür. Yine kateterin aseptik koşullarda takılmaması, uygulamanın travmatik olması, büyük çaplı kateterin kullanılması, uzun süre takılı kalması, meatal bakının iyi yapılmaması, ka-

pali drenaj sisteminin olmaması, idrar torbalarının refakatçiler tarafından boşaltılması, kateter uygulamasından önce ve sonra ellerin yıkanmaması ve takılma sırasında septik koşulların sağlanamaması nedeniyle infeksiyonlara zemin hazırlanabileceği gibi; hastanın yaşı, cinsiyeti, altta yatan hastalığının olup olmaması, antibiyotik kullanıp kullanmaması da risk faktörleri arasında sayılabilir (12, 13, 14, 15).

NÜSİ'lerde etken bakteriler hastane florasında yer alan ve birden fazla antibiyotiğe dirençli olan bakterilerdir. NÜSİ'de en sık etken mikroorganizma, toplum kaynaklı infeksiyondan daha az olmakla birlikte *Escherichia coli* dir. Bunu *Pseudomonas spp.*, *Enterobacter spp.*, *Proteus spp.*, *Klebsiella spp.*, *Enterococcus spp.*, *Acinetobacter spp.*, *Staphylacoccus aureus*, *Staphlococcus epidermidis*, *Serratia spp.* takip etmektedir (16, 17). Yoğun bakım hastalarında bu etken patojenlerin görülmeye oranları değişiklikler gösterebilmesine karşın aynı bakteriler izole edilmektedir. Yine YBÜ'lerindeki ve antibiyotik tedavisi alan hastalarda azımsanamayacak oranlarda mantar etken patojenleri izole edilmektedir. Bu nedenle antimikrobiyal tedaviden önce mutlaka etkenin üretilmesi gerekmekte ve bakterinin antibiyotik duyarlılık sonuçlarına göre tedavi düzenlenmelidir (12, 13, 14, 15).

GEREÇ VE YÖNTEM

Kasım 2003-Mayıs 2004 tarihleri arasında Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi'ndeki servislerin YBÜ'lerinde yatan ve idrar kateterizasyonu uygulanan ÜSİ bulgusu olan veya olmayan tüm hastalardan idrar örnekleri alındı. İdrar alınırken; lastik kateter içere yakını bir noktasından "baticon" ile temizlendikten sonra steril enjektörün ucu yukarı bakacak şekilde girildi. Batırma noktasının hemen altından kateter el ile sıkılarak gelen idrarın burada birikmesi sağlanıktan sonra enjektörün pistonu yavaşça geri çekilerek aspire edildi.

İdrar örnekleri 105 hasta için en az iki gün arayla olmak üzere iki kez alındı. Her hasta için iki kez örnek alındı.

Üriner kateterizasyon sürelerine göre, 1. gün, 1-7 gün arası, 7-28 gün arası ve 28 günden fazla kateter takılı olanlardan olmak üzere dört gruba ayrıldı.

Bakteriyemi gelişip gelişmediğinin takibi içinde hastaların hemokültürleri ve diğer vücut bölgelerinden alınan kültürlerinde üreme olup olmadığı takip edildi.

Alınan idrarlar örnekleri piyürü ve bakteriüri yönünden değerlendirildi.

Piyürü yönünden; santrifüj edilmemiş idrarda sayma kamarası kullanılarak mm^3 'deki lökosit sayısı belirlendi ve mm^3 'de ≥ 10 lökositi olanlarla;

Bakteriüri yönünden; 10 μl 'lik santrifüj edilmemiş idrarın lam üzerine yaymadan konularak gram boyasıyla boyanmasıyla $\times 100$ 'luk objektifle immersiyon altında incelenmesinde her sahada en az bir bakteri görülen idrarlar incelemeye alındı. Bu idrarlar bekletilmeden % 5 koyun kanlı agar, EMB agar, antibiyotikli (kloramfenikol) SDA plak besiyerlerine 0,01 ml 'lik ölçülu özyeyle ekildi. Piyürü ve bakteriüri saptanmayan hastalar çalışmaya alınmadı.

Plaklar 36°C 'de aerobik ortamda 18-20 saat inkübe edildi. İnkübasyondan sonra plaklar mikroorganizmanın türüne ve koloni sayısına göre değerlendirildi. Kültürde koloni sayısı $>10^4$ CFU/ml olanlar ve tek tür koloni üreyenler ile koloni sayısı $>10^4$ CFU/ml olanlar ve en fazla iki tür koloni üreyenler veya antibiyotik kullanan hastalarda $<10^4$ CFU/ml koloni sayısında üreyenler pozitif kabul edildi. Üç veya daha fazla tür mikroorganizma kolonisi üreyen kültürler kontamine olarak değerlendirildi.

İzole edilen bakterilerin tiplendirilmesi için klasik bakteriyolojik yöntemlerle yapıldı. Üreyen maya mantarlarının identifikasiyonunda da, SDA'da üreyen koloniler gram yöntemiyle boyandıktan sonra maya morfolojisini gösteren koloniler mikoloji laboratuvarında misirunu twen 80 agaraya alındı. 26°C 'de 72 saatlik inkübasyondan sonra morfolojik özelliklerine, karbonhidratlara etkilerine, germinal tüp oluşturup oluşturmamasına göre değerlendirilerek maya türleri isimlendirildi.

BULGULAR

Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nin çeşitli servislerindeki yoğun bakım ünitelerinde yatan makta olan 44 kadın (% 42), 61 erkek (% 58) toplam 105 hastadan en az iki gün arayla 2 kez örnek alındı. 105 hastanın toplam 210 örneği bakteriüri ve piyürü açısından değerlendirildi. Hastaların yaş ortalamaları 60 (14- 93) olarak saptandı. İdrar örneği alınan hastaların; 22 hasta (% 21) dahiliye, 21 hasta (% 20) kalp damar cerrahisi, 40 hasta (% 38) nöroloji, 10 hasta (% 10) beyin cerrahisi, 12 hasta (% 11) üroloji servislerinde tedavi görmekteydi. 105 hastadan alınan toplam 210 örneğin 155'inde üreme saptandı ve değerlendirilmeye alındı.

Örnek alınan hastalar ve sondanın takılı günü arasındaki ilişki ise; Birinci günde 21/105 hasta, 2-7 günler arasında 55/105 hasta, 7-28 günler arasında 21/105 hasta, 28 günden fazla kateter uygulananlarda da 8/105 hasta çalışmaya alınmıştır. Çalışmaya alınan 105 hastanın 29'unda üreme olmadı.

Kateterin takılı olduğu gün sayısı göz önünde bulundurulduğunda; 1. günde üreyen bakteri sayısı 15/155 (% 10), 1-7 gün arasında 76/155 (% 49), 7-28 gün arasında 40/155 (% 26), 28 günden fazla zamandır takılı olanda 24/155 (% 16) bakteri üredi. Göründüğü gibi en fazla üreme 1-7 günler arasında olmuştu. Üriner kateterizasyon süresi ile ÜSİ gelişimi arasındaki ilişki gösterilmiştir (Tablo 1).

Tablo 1. Üriner kateterizasyon süresi ile ÜSİ arasındaki ilişki

Günler	Üreme sayısı (%)
1. Gün	15 (10)
1-7 arası	76 (49)
7-28 arası	40 (26)
28'den fazla	24 (16)

Tablo 2. Kateterizasyon süresiyle üreyen bakterilerin oranları.

	1. gün	2-7 gün	7-28 gün	>28 gün	Toplam (%)
<i>E. coli</i>	7	11	10	8	36 (23)
<i>Klebsiella spp.</i>	-	3	2	5	10 (6)
<i>Pseudomonas spp.</i>	-	11	5	5	21 (14)
<i>Acinetobacter spp.</i>	1	6	1	-	8 (5)
<i>Enterococcus spp.</i>	1	21	9	1	32 (20)
<i>MRSA</i>	-	1	3	-	4 (3)
<i>MSSA</i>	-	4	-	-	4 (3)
<i>Candida spp.</i>	5	19	10	5	39 (25)
<i>Enterobacter spp.</i>	1	-	-	-	1 (1)
Toplam (Üreme olanlar)	15	76	40	24	155 (100)

Tablo 3. Üreyen bakterilerin servislere dağılımı.

	Dahiliye	Üroloji	Nöroloji	Kalp Damar Cer.	Beyin Cer.	Toplam bakteri
<i>E. coli</i>	7	7	10	2	10	36
<i>Candida spp.</i>	13	2	15	9	-	39
<i>Klebsiella spp.</i>	2	-	4	-	4	10
<i>Enterococ spp.</i>	11	2	15	2	2	32
<i>Acinetobacter spp.</i>	-	-	8	-	-	8
<i>Pseudomonas spp.</i>	4	5	6	-	6	21
<i>MRSA</i>	-	3	1	-	-	4
<i>MSSA</i>	-	-	4	-	-	4
<i>Enterobacter spp.</i>	-	-	1	-	-	1
Üreyen Toplam	37	19	64	13	22	155
Üreme olmayanlar	4	2	9	14	-	29

Kateterizasyon süresi ve üreyen mikroorganizmalar arasındaki ilişki tabloda gösterilmiştir.

Kateterizasyon sonrası gelişen ÜSİ'larının % 2,8'inde (3/105) aynı mikroorganizma kanda da üretilecek ÜSİ'na sekonder bakteriyemi olarak değerlendirildi.

Üreyen bakterilerin servislere dağılımı tabloda gösterilmiştir.

Üreyen maya mantarlarının tür bazında identifikasiyonunda en fazla oranda *Candida albicans* (17, %43) üretilmiştir. Diğerleri sırasıyla *C. glabrata* (13, % 33), *C. tropicalis* (4, % 10), *C. stellatoidea* (3, % 8), *C. parapsilosis* (1, % 3) ve *C. pseudotropicalis* (1, % 3) şeklindedir.

TARTIŞMA

Nı'lar bütün dünyada olduğu gibi ülkemizde de büyük bir halk sağlığı problemi olma özelliğini sürdürmektedir. Nı'larla ilgili olarak üzerinde en çok durulan nokta yatış süresinin uzaması ve bunun tedavi maliyetini arttırmasıdır. Mikroorganizmaların antibiyotiklere direncinde son yıllarda görülen hızlı artış, kanser kemoterapisindeki ilerleme nedeniyle immün baskılı hastaların sayısının artması ve ileri teknoloji sayesinde gelişen invaziv girişimler, Nı'ların artmasına neden olmaktadır (18, 19).

NÜSİ'ları en sık rastlanan hastane infeksiyonlarıdır. Amerika Birleşik Devletleri'nde hastane infeksiyonlarının % 40'ını ÜSİ'ları oluşturmaktadır (7, 9, 10).

Ülkemizde bu oran % 26,2- % 49,4 arasında değişmektedir (9, 20, 21). NÜSİ gelişmesinde en önemli risk faktörü üriner kateterizasyon olup, üriner kateterizasyona bağlı infeksiyon oranı % 64,5 ile % 81,8 arasında değişmektedir (9, 21,22, 23). Organizmalar mesaneye kateter konulma anında, kateter lümeninden veya kateter üretra yüzeyi boyunca ilerleyerek ulaşabilmektedir. Organizmaların çoğu hastanın kendi kolon florasından köken almakla birlikte, hastane ortamında kateterin özellikle hastane personelinin elliği yoluyla kontamine edilmesi de infeksiyona yol açabilmektedir (9).

Kateterize edilen hastaların % 10- 20'sinde bakteriyüri gelişmektedir. Bakteriyüri için en önemli risk faktörü, kateter süresi olup, günde % 5-10 gibi değerlerle artmaktadır (6, 9, 23). Kısa süreli kateterizasyonda bakteriyüri 2-4 günler arasında çok yükselmektedir (9, 23). Bizim çalışmamızda da üreyen bakterilerin kateter kalış süresiyle orantılı değişimleri Tablo 1'de görüldüğü gibidir. 1-7 günler arasında en fazla üreme görülmüş, bu da Aydın ve ark. (9) (2- 4 gün arası) ve Arslan ve ark. (24) (2- 13 gün arası) çalışmalarındaki sonuçlarla uyumlu bulunmaktadır.

Katetere bağlı olarak gelişen NÜSİ'nin çoğu endojen yani hasta florası kaynaklıdır. Kateter uygulanması sonucu bakteriyüri gelişmesindeki sebeplerin başında; uygulanan kateterin bakterilerin internal ve eksternal yüzeyi boyunca yukarıya taşınmasına olanak sağlama sindandır. Ayrıca kateterin üzerinde gözlenen biyofilm tabakası içinde mikroorganizmaların antibiyotiklerden korunduğu gözlenmiştir (24, 25, 26). Kateter takılan hastalardaki üroepitelial hücreler yüzeylerine daha fazla sayıda bakterinin adhäre olmasına izin verirler. Son olarak kateter drenajı genelde kusursuz değildir ve bir kısım idrarın içerisinde birikmesine neden olur, bu da bakterilerin üremesi için uygun bir ortam yaratır (24).

NÜSİ'nin sıkılıkla hastanın kendi fekal florasından kaynaklanması nedeniyle gram negatif mikroorganizmaların üstünlüğü hala devam etmektedir. Yurt içi ve dışı yapılan çeşitli çalışmalarda NÜSİ'lerin % 50'sinden *E.coli* sorumludur (25, 27, 28). Yapılan çalışmalarda diğer ÜSİ etkeni olarak da *Klebsiella*

spp., *Pseudomonas spp.*, *Proteus spp.*, *Enterobacter spp.*, *Acinetobacter spp.*, *Enterococcus spp.*, Koagülaz negatif *Staphylacoccus* ve *S. aureus* izole edilmiştir (13,25, 28,29). Bizim çalışmamızda da NÜSİ bakteriyel etkeni olarak en sık *E.coli* 36/116 (% 31) izole edilmiştir. Diğer infeksiyon etkenleri sıkılık sırasına göre *Enterecoccus spp.* 32/116 (% 27), *Pseudomonas spp.* 21/116 (% 19), *Klebsiella spp.* 10/116 (% 8), *Acinetobacter spp.* 8/116 (% 7), *S. aureus* 8/116 (% 7), *Enterobacter spp.* 1/116 (% 1) alarak saptanmıştır. Çalışmamızda NÜSİ etkeni olarak birinci *E. coli*, ikinci *Enterecoccus spp.* ve üçüncü sıkılıkla *Pseudomonas spp.* bulunması Hierholze ve Zeruos (15), Nina ve ark. (30), Karabiber ve Karahan (27), Bakır ve ark. (1) sonuçlarıyla uyumlu bulunmuş, Çelebi ve ark. (31), Geyik ve ark. (32) ve Yalçın ve ark. (33) sonuçlarıyla gram negatif bakteri saptanma oranlarının yüksekliği nedeniyle farklı bulunmuştur.

Daha önceleri Nİ'lerde sadece gram negatif bakteriler ön planda iken, son yıllarda immünsüpresif tedavi, geniş spektrumlu antibiyotikler ile invaziv medikal araçların kullanılması nedeniyle genel olarak mantar infeksiyonlarının arttığı ve *Candida* türlerinin bu etkenler arasında idrar kültürlerinden soyutlanan en sık mantar olduğu bildirilmektedir (1, 34). *Candida* türlerine bağlı NÜSİ'lerde sıkılıkla belirlenen risk faktörleri, üriner kateter uygulamaları, diabetes mellitus, geniş spektrumlu antibiyotik uygulamaları, ileri yaş, immünsüpresif tedavi, yoğun bakımda yatma, damar içi kateter uygulamaları, idrar akımında tikanma, radyasyon tedavisi ve genitoüriner sistem tüberkülozudur. Günümüzde *Candida* türleri cerrahi YBÜ'lerinde yatan hastaların idrar örneklerinden en sık izole edilen mikrobiyal patojenlerdir (1, 9). Bizim çalışmamızda da Aydın ve ark. (9) (% 47) çalışmasında olduğu gibi en sık izole edilen mikroorganizma *Candida*'lar olmuştur. Bakır ve ark. (1) (% 13) çalışmalarında ise üçüncü sıkılıkla üreyen mikroorganizmadır. Hastalarımızın tümünün yoğun bakım hastası olması ve antibiyotik kullanmaları bu görüşle uyumlu bulunmuştur. Yine Arslan ve ark.'nın (24) çalışmasında etken mikroorganizma % 33'ü *E. coli* tespit edilmiş, bunu sırasıyla *Klebsiella spp.* (% 18) ve maya mantarları (% 10)

izlemiştir. Maya mantarlarına bağlı infeksiyonu olanların hepsinde geniş spektrumlu antibiyotik kullandıkları saptanmıştır. Bu verilerde bizim çalışmamızı desteklemektedir.

Çalışmamızda nazokomiyal fungal infeksiyon etkeni olan *Candida* türleri *C. albicans*> *C. glabrata*> *C. tropicalis*> *C. stellatoidea*> *C. parapsilosis*> *C. pseudotropicalis* şeklinde olmalıdır. Ege Üniversitesi'nde yapılan çalışmada (34) da *C. albicans*> *C. tropicalis*> *C. glabrata*> *C. parapsilosis*> *C. krusei* şeklinde bulmuşlardır. Bu veriler sonuçlarımızı desteklemekle beraber *C. albicans* dışındaki türlerin yerleri değiştirmektedir.

Çalışmamızda hastanemizde YBÜ'lerindeki üremelerinde ilk sırayı nöroloji (% 40) almaktadır. Sonra sırasıyla dahiliye (% 24), beyin cerrahisi (% 14), üroloji (% 12) kalp damar cerrahisi (% 9) yer almaktadır. Mamikoğlu ve ark. (35) hastanelerindeki reanimasyon, nöroşirüji, nöroloji ve dahiliye kliniklerinin, Cemil ve ark. (36) nöroloji ve beyin cerrahisi servislerinin, Bakır ve ark (1) nöroloji ve beyin cerrahisi servislerinin, Yılmaz ve ark. (37) nöroloji servisinin YBÜ'lerinde en sık infeksiyonun NÜSİ olduğunu saptamışlardır. Bu sonuçlar çalışmamızı destekler niteliktidir.

ÜSİ'lerin en ciddi komplikasyonu olan bakteriyemi genellikle gram negatif mikroorganizmalarla oluşarak yüksek oranda fatal seyretmektedir (38). Ayrıca, NÜSİ gelişen hastalarda çok kez alta yatan ciddi hastalıklar, mortalite ve morbiditeyi daha da artırmaktadır (1). Sık üriner kateter uygulanan hastalar ile erkek hastalar, üriner sistem kaynaklı bakteriyemini diğer hastalara göre nispeten daha sık gözlendiği hastalardır. NÜSİ'lerin de genellikle % 1-3'ü bakteriyemi ile seyretmektedir (1, 39, 40). Bizim çalışmamızda 105 hastanın 3 tanesinde (% 2,8) kan kültüründe aynı mikroorganizma izole edildi ve NÜSİ'ye sekonder bakteriyemi olarak tanımlandı. Arslan ve ark (24) üriner kateterli hastaların % 20'sinde bakteriyemi gözlemiştir. Bu oran bizim çalışmamızdan daha yüksektir. Bu farklılık incelenen hasta grubundaki farklılığa bağlanmıştır.

Sonuç olarak; mümkün olduğu kadar kateterizasyondan kaçınmak, kateterizasyon süresini kısa tutmak, kapalı sistemleri kullanmak, tüm kateterizasyonlarda hijyenik koşullara uymak NÜSİ gelişmemesi için önemli önlemlerdir.

KAYNAKLAR

1. Bakır M., Elaldi N., Dökmetas İ., Bakıcı M.Z. Nazokomiyal üriner sistem infeksiyonları: insidans, etyoloji ve sonuçlar. Hastane İnfeksiyonları Dergisi: 2003; 7: 35-44.
2. EPINE Working group. Prevalance of hospital acquired infection in Spain, J Hosp Infect.1992; 20: 1- 3.
3. Moro ML, Stazi MA, Marasca G, Greco D, Zampieri A. National prevalence survey of hospital acquired infections in Italy, 1983. J Hosp Infect 1986; 8: 72-85.
4. Ünal S, Akalın HE. Üriner Sistem İnfeksiyonları. İnfeksiyon Hastalıkları 1 Baskı (Ed: Kanra G, Akalın HE) Ankara Güneş Kitabevi, 1991: 167-189.
5. Biberoglu K. Yoğun Bakım Ünitesi İnfeksiyonları: Risk Faktörleri, Epidemiyoloji ve Korunma. Flora Dergisi 1997; 2: 80-90.
6. Burke JP, Riley DK. Nasocomial urinary tract infections: in: Mathall CG (ed). Hospital Epidemiology and Infection Control. Baltimore: Williams & Wilkins 1996: 139-153.
7. Orret FA, Brooks PJ, Richardson EG. Nasocomial infections in a rural regional hospital in a developing country: infections rates by site; service, cost, and infection control practices. Infect Control Hosp Epidemiol 1998; 19: 136-140.
8. Paradisi F, Corti G, Mangani U. Urosepsis in the critical care unit. Crit Care Clin 1998; 14: 165-180.
9. Aydin K, Volkan S, Köksal İ, Çaylan R, Öksüz R. Yoğun Bakım Ünitelerinde yatan hastalarda eş zamanlı idrar ve idrar sonda ucu kültürlerinin değerlendirilmesi. Hastane İnfeksiyonları Dergisi 1999; 3: 96-101.
10. Warren JH. Nasocomial urinary tract infections. In: Mandell GL, Bennet JR, Dolin R (eds). Principles and Practice of Infections Diseases New York, Churcill Livingstone 1995: 2607-17.
11. Aydin K. Nazokomiyal üriner sistem infeksiyonlarından korunma ve tedavi. Hastane İnfeksiyonları Dergisi 1999; 3: 82-85.
12. Ander H. Üroloji kliniklerinde nazokomiyal üriner infeksiyonların kontrolü. 1. Türk Hastane İnfeksiyonları Kongresi, Kongre Kitabı. 1992: 89.
13. Özgen H. Nazokomiyal üriner infeksiyonlar. Üroloji Bülteni. 1999; 3: 101.
14. Ulutan F, Taş N, Sultan N. Hastane infeksiyonu olarak idrar yolu infeksiyonları. İnfeksiyon Degisi 1989; 3: 451-457.
15. Hierholze WS, Zeruos MU. Nosocomial bacterial infections, "AS Evans, PS Brochman (ed): Bacterial infections of humans. Epidemiology and Control" 1991: 469 New York.

16. Child SS. Management of urinary tract infections. Am J Med 1998; 85 (supply 3A): 14-16.
17. Meares EM, JR. Nasocomial infection of urinary tract changing patterns. Urology 1985; 26: 2-4.
18. Şahinoğlu L. Üriner sistem ömeklerinde hastane ve toplum kaynaklı mikroorganizmaların dağılımı ve izole edilen mikroorganizmalarla antibiyotik direnci. Uzmanlık Tezi. SSK Tepecik Eğitim Hastanesi İzmir 2000.
19. Hayran M. Hastane infeksiyonları surveyansı. Temel İç Hastalıkları, cilt 2 Ed: İliçin G, Biberoğlu K, Ünal S, Arıkan S, Süleymanlar G. Güneş Kitapevi Ltd Şti. Ankara 1996: 1253-55.
20. Tünger A, Yüce K. Nasocomial urinary tract infections. In: Tümbay E, İnci R (eds). The international symposium and workshop on hospital infection control. İzmir, Ege University Pres 1996; 137-44: 85-97.
21. Dökmetas İ, Bakır M, Yalçın AN, Gürün A, Bakıcı MZ. Hastanede gelişen üriner sistem infeksiyonlarında predispoze faktörler, kliniklere göre dağılımı, etkenler ve bazı antibiyotiklere duyarlılık durumu. Ankem Dergisi 1995; 9 (1): 38-42.
22. Stamin WE. Catheter associated urinary tract infections: Epidemiology, pathogenesis and prevention. Am J Med 1991; 91 (3B): 655-715.
23. Warren JW. Catheter associated urinary tract infections. Infect Dis Clin North Am 1997; 11 (3): 609-22.
24. Arslan H, Gündoğan K. Kateter ilişkili nazokomiyal üriner sistem infeksiyonları. Hastane İnfeksiyonları Dergisi 1999; 3: 102-106.
25. Daifuku R, Stamm R. Association of rectal and urethral colonization with urinary tract infection in patients with indwelling catheters. JAWA 1984; 252: 2028-30.
26. Garibaldi RA. Hospital acquired urinary tract infections In: Wenzel RP (ed). Prevention and control of nasocomial infections. 2nd ed. Baltimore: Williams & Wilkins 1993; 600-13.
27. Karabiber N, Karahan M. Nazokomiyal ve hastane dışı idrar yolu infeksiyonu etkenlerinin görülme sıklığı bakımından karşılaştırılması. Klinik Dergisi 1992; 5 (2): 46-47.
28. Boscia JA, Kobasa WD, Knight RA, Abrutyn E, Levison ME, Kaye D. Epidemiology of bacteriuria in an elderly ambulatory population. Am J Med 1981; 70: 947-59.
29. Burke JP, Larsen RA, Stevens LE. Nasocomial bacteriuria: estimating the potential for prevention by closed sterile urinary drainage. Infect Control 1986; 7 (suppl): 96-99.
30. Nina E, Tolkkoff R. New approaches to the treatment of urinary tract infections. Am J Med 1987; 82-270.
31. Çelebi S, Ayyıldız A, Aktaş O. Nazokomiyal üriner sistem infeksiyonlarında izole edilen Candida ve diğer bakteriyel etkenler ve bunların antibiyotik duyarlılıkları. Türk Mikrobiyol Cem Derg 1990; 20: 282.
32. Geyik MF, Kökoğlu ÖF, Hoçoğlu S, Ayaz C, Satılmış S. Hastane kaynaklı üriner sistem infeksiyonları. 9. Klinik Kongresi Kongre Kitabı 3-8 Ekim Antalya 1999: 268.
33. Yalçın AN, Bakır M, Dökmetas İ, Bakıcı MZ, Bener F, Aydin BS. Nazokomiyal üriner sistem infeksiyonları. Klinik Dergisi cilt: 8 sayı: 3. 1995: 127-129.
34. İnci R, Hilmioglu S. Nazokomiyal fungal infeksiyonlara yaklaşım. Klinik Dergisi cilt: 13, özel sayı 2000: 28-31.
35. Mamikoğlu L, Günseren F, Özçelik FT. Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde hastane infeksiyonları: 1994-1995. Hastane İnfeksiyonları Dergisi 1998; 1: 42-5.
36. Cemil AH, Özsüt H, Eraksoy H, Çalangu S, Dilmener M. Nöroloji ve nörosirurji kliniklerinde nazokomiyal üriner sistem infeksiyon etkenleri. Poster no: 2311. Kongre Özeti Kitabı, 5. Ulusal İnfeksiyon Hastalıkları Kongresi, 4-6 Eylül 1995, İstanbul.
37. Yılmaz GR, Çevik MA, Erdinç FŞ, Tülek N. Nöroloji yoğun bakım ünitesinde gelişen nazokomiyal infeksiyon risk faktörlerinin belirlenmesi. Hastane İnfeksiyonları Dergisi 2000; 6: 24-31.
38. Büdük Y. Nazokomiyal üriner sistem infeksiyonları. Klinik Dergisi cilt: 13, Özel sayı 2000: 19-20.
39. Falkiner FR. The insertion and management of indwelling urethral catheters-minimizing the risk of infection. J Hosp Infect 1993; 25: 79-90.
40. Köksal İ. Nazokomiyal üriner sistem infeksiyonlarının tedavisi. Klinik Dergisi cilt: 13. Özel sayı 2000: 21-23.

KLİNİK ÇALIŞMA

İZMİR ATATÜRK EĞİTİM HASTANESİ TIP DERGİSİ 2006, 44 (1): 31-34

Kübra Eren BOZDAĞ*
Füsun Özder GÜVEN*
Ayşin ZEYTİNOĞLU**
Selda EREN SOY**
Ahmet KARAMAN*
Altınay BİLGİÇ**

* İzmir Atatürk Eğitim ve Araştırma
Hastanesi Dermatoloji Kliniği

** Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi
Mikrobiyoloji ve Klinik
Mikrobiyoloji Anabilim Dalı

INVESTIGATION OF HERPES SIMPLEX VIRUS DNA IN ERYTHEMA MULTIFORME LESIONS BY POLYMERASE CHAIN REACTION

Eritema Multiforme Lezyonlarında Polimeraz Zincir Reaksiyonu ile Herpes Simpleks Virüs DNA'sının Araştırılması

Bu çalışma IX. Avrupa Dermatoloji ve Veneroloji Akademisi Kongresi'nde yazılı bildiri olarak sunulmuştur.

ÖZET

Eritema multiforme(EM) özellikle ilaçlar ve infeksiyonlar gibi değişik uyaranağa karşı bir hipersensitivite fenomeni ya da reaksiyon paternidir. EM olgularının %15-90'un herpes simplex virus infeksiyonuna sekonder olduğu düşünülmektedir. Bu çalışmada EM lezyonlarında polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) ile herpes simplex virus (HSV) tip1 ve tip 2 DNA'sı varlığını araştırmayı amaçladık.

Klinik ve histopatolojik olarak EM tanısı koyulan on olgudan deri biopsisi alınarak PCR yöntemiyle HSV tip 1 ve tip 2 DNA'sı varlığı araştırıldı. Herpes labialis bir hastadan alınan deri biopsisi örneği ise pozitif kontrol olarak kullanıldı.

Hastalık 5 olguda tekrarlayıcı özellikteydi ve bunların 3'ünde öncesinde herpes labialis öyküsü vardı. Yedi olguda görünen HSV infeksiyonu yoktu. EM'li hastaların PCR ile incelenen deri biopsilerinde HSV DNA'sı saptanmadı.

EM'li hastalarımızın PCR ile incelenen lezyonel deri biopsilerinde HSV DNA'sı saptanmadı. Bu, kullanılan kitin sensitivitesine bağlı olabilir.

SUMMARY

Erythema multiforme (EM) is a hypersensitivity phenomenon or a reaction pattern to many different stimuli, primarily drugs or infectious agents. It is estimated that 15-90 % of EM cases are secondary to herpes simplex virus (HSV) infection. Our purpose is to examine skin lesions of EM for the presence of HSV type 1 and type 2 DNA by using polymerase chain reaction (PCR), and to review the literature.

The skin biopsies from ten patients with clinically and histologically confirmed EM were examined by PCR for the presence of HSV type 1 and type 2 DNA. The lesional biopsy sample of a patient with herpes labialis was used as positive control.

The disease was recurrent in 5 of the patients and 3 of them had preceding onset of herpes labialis. Seven of the patients had no obvious HSV infection. The lesional skin biopsies of the patients with EM were examined by PCR and HSV DNA was not detected.

HSV-DNA was not detected in lesional skin biopsies of our EM patients by PCR. It may be due to the sensitivity of the kit used for the detection of HSV.

Key Words:

Erythema multiforme,
herpes simplex virus,
polymerase chain reaction

Yazışma adresi: Kübra Eren BOZDAĞ

Mithatpaşa Caddesi, No: 388/7, 35280-Asansör, İzmir

Tel : (232) 4252588

Fax : (232) 2434848

E-mail : bozdag@egenet.com.tr

INTRODUCTION

Erythema multiforme (EM) is an acute, self-limiting skin eruption composed of macules, papules, bullae and characteristic targets that are symmetrically distributed but have a propensity for the distal extremities and oral mucosa (1-5). The disease is a hypersensitivity phenomenon or a reaction pattern to many different stimuli, primarily drugs or infectious agents (3,6,7). Clinical, immunological and histological evidence suggest that herpes simplex virus (HSV) is a major contributing factor and many cases of idiopathic EM are related to subclinical HSV infection (1,2,8,9). Herpes associated EM (HAEM) typically develops within three weeks following infection with HSV and will often recur with subsequent episodes of herpes infection (3,10).

The purpose of this study was to examine skin lesions of EM for the presence of HSV type 1 and type 2 DNA by using polymerase chain reaction (PCR), and to review the literature.

MATERIALS AND METHODS

The skin biopsies from ten randomized patients with clinically and histologically confirmed EM were taken. The lesional biopsy sample of a patient with herpes labialis was used as positive control.

Nucleic acid isolation from biopsy specimens:

Fresh solid tissue was disrupted mechanically with scalpels. Proteinase K/phenol-chloroform extraction method was performed. Briefly 100mg tissue was covered with 1ml lysis buffer (20 mM EDTA, 20mMTris-HCl, 300mM NaCl, and 0.4% sodium dodecyl sulfate). Following homogenization, proteinase K was added (final concentration; 500 µg/ml) and incubated at 37°C overnight. Phenol/chloroform/isoamylalcohol extraction was performed after incubation at 95°C for 10 minutes. DNA was precipitated in ethylene alcohol and the pellet was washed once. Pellet was resuspended in 100µl nuclease free water and 15 µl was used for polymerase chain reaction.

Amplification of DNA specific for herpes simplex virus genome:

Hybridowell Universal kit (Argene-Biosoft, France) was used for amplification and detection. All samples were amplified in a thermal cycler (model 9600: Perkin Elmer, USA) by a three-step protocol; initial 94°C for 5 minutes, and 35 cycles of 15 seconds of denaturation at 94°C, 50 seconds of annealing at 58°C and 90 seconds of extension at 72°C.

After the amplification step, amplification product was analyzed by hybridization with biotinylated probes specific for HSV-1 and HSV-2 in a microtiter plate by EIA format. All known precautions were rigorously taken to avoid cross contamination and carry over. At least one positive and one negative control were included in each extraction and PCR run.

RESULTS

The mean age of ten patients (5 male, 5 female) with EM was 38.5. The disease was recurrent in 5 of the patients and 3 of them had preceding onset of herpes labialis. Seven of the patients had no obvious HSV infection. The lesional skin biopsies of the patients with EM were examined by PCR and no HSV DNA was detected. HSV specific DNA was positive in the biopsy sample of herpes labialis which was used as positive control.

DISCUSSION

It is estimated that 15-90% of EM lesions are secondary to HSV infection and many cases of idiopathic EM are related to subclinical HSV infection (10,11,12). Bateman is the first to recognize an association between HSV and EM as early as 1813 (3). However, most of the initial studies have failed to detect herpes simplex virus (HSV) by culture of skin biopsies from patients with lesions typical for EM (2,3). Then using an indirect immunofluorescence staining technique, the presence of HSV glycoprotein antigen gB was demonstrated around the keratinocytes in a staining similar to that seen in active HSV skin lesions (10,13).

Recently, newer molecular biology techniques have made it possible to detect specific DNA sequences within host nucleic acid (1,3,6). One of these techniques is the polymerase chain reaction which is a sensitive technique for detection of an infectious agent in a specimen by logarithmic amplification of an unique segment of its DNA many millionfold (6,14). Using PCR, DNA which was initially present in minute quantities may be specifically amplified to detectable levels.

Recently, many investigators are using PCR for the detection of HSV specific DNA in biopsy tissue of patients with EM. Aslanzadeh et al. detected HSV-specific DNA in 72% of the patients with EM and they confirmed their results with Souther blot analysis to obtain maximum sensitivity and specificity (2). Imafuku et al. reported that 75% of their HAEM patients were positive for polymerase DNA and they also found that skin from healed HAEM lesions was still polymerase DNA positive 1-3 months after lesions resolution, but they cannot establish the exact time of clearance(1).

Kokuba et al. used PCR with viral DNA polymerase gene (pol) primers to detect viral DNA in skin lesions and they found pol amplificans in 86% of their patients with HAEM. They also suggest that HAEM lesion development is associated with pol antigen expression, qualitative differences in the HSV specific T-cell responses and VB2 cell accumulation in pol-positive lesions (4).

In different studies, HSV positivity rates between 50% and 90% were reported by PCR (7,9,15,16). Weston et al. detected HSV-DNA in 80% of the children with HAEM and idiopathic EM and concluded that HSV is a significant precipitating factor for EM in children, as it is in adults (17). Ng et al. found HSV DNA positive in 42.9 % HAEM patients and 43.8 % of idiopathic EM patients in their study and they suggested that idiopathic EM is also related to a subclinic HSV infection (18). Sun et al. made the typing of HSV virus in HAEM patients and found that 66.7% of the patients was attributed to HSV 1, 27.8% to HSV 2 and 5.6% to HSV 1 and 2 (19).

Identification of EM cases associated with HSV may help in patient management. It was reported that disease recurrences could be abrogated by a 6-month prophylaxis with acyclovir in children and 55% success rates were reported in adults (8,20). However, it was stated that HSV-DNA was present in the skin after prophylactic therapy was discontinued (4).

Low-dose acyclovir (400 to 800 mg per day) or valacyclovir (500 mg per day) for a 6-month period is highly effective in preventing episodes of both HSV infection and EM as long as it is continued, even in patients in whom HS is not the obvious precipitating factor. Attacks recur after withdrawal, but generally tend to be less frequent and less severe (12). Further clinical studies should be carried for detecting the maintenance doses of acyclovir in HAEM to prevent recurrence.

No HSV-DNA was detected in lesional skin biopsies of our EM patients by PCR. It may be due to the sensitivity of the kit used for the detection of HSV. We used Hybridowell Universal kit for amplification and detection. This was different from the ones used in previous studies and this assay could detect 5-10 HSV1 and HSV2 plaque forming units (pfu) per reaction. Furthermore, most of the HSV genes, especially the glycoproteins, are not expressed in HAEM.

KAYNAKLAR

1. Imafuku S, Kokuba H, Aurelian L, Burnett J. Expression of herpes simplex virus DNA fragments located in epidermal keratinocytes and germinative cells is associated with the development of erythema multiforme lesions. *J Invest Dermatol* 1997; 109: 550-556.
2. Aslanzadeh J, Helm KF, Espy MJ, Muller SA, Smith TF. Detection of HSV-specific DNA in bipsy tissue of patients with erythema multiforme by polymerase chain reaction. *Br J Dermatol* 1992; 126 : 19-23.
3. Brice SL, Krzmeien D, Weston WL, Huff JK. Detection of herpes simplex virus DNA in cutaneous lesions of erythema multiforme. *J Invest Dermatol* 1989; 93: 183-187.
4. Kokuba H, Imafuku S, Huang S, Aurelian L, Burnett JW. Erythema multiforme lesions are associated with expression of a herpes simplex virus (HSV) gene and qualitative alterations in the HSV-specific T-cell response. *Br J Dermatol* 1998; 138: 952-964.

5. Moschella SL, Hurley HJ. Dermatology, 3rd ed. Philadelphia: W.B. Saunders Company, 1992: 580-582.
6. Dowd PM, Champion RH. Disorders of blood vessels. In: Champion RH, Burton JL, Burns DA, Breathnach SM, eds. Textbook of Dermatology, 6th edition. Oxford: Blackwell Science, 1998: 2073-2080.
7. Kokuba H, Aurelian L, Burnett J. Herpes simplex virus associated erythema multiforme (HAEM) is mechanistically distinct from drug-induced erythema multiforme: interferon-gamma is expressed in HAEM lesions and tumor necrosis factor-alpha in drug-induced erythema multiforme lesions. *J Invest Dermatol* 1999; 113: 808-815.
8. Weston WL, Joseph MD, Morelli MD. Herpes simplex virus-associated erythema multiforme in prepubertal children. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1997; 151:1014-1016.
9. Darragh TM, Egbert BM, Berger TG, Yen TS. Identification of herpes simplex virus DNA in lesions of erythema multiforme by the polymerase chain reaction. *J Am Acad Dermatol* 1991;24: 23-26.
10. Huff JC, Weston WL, Tonnensen MG. Erythema multiforme: a critical review of characteristics, diagnostic, criteria and causes. *J Am Acad Dermatol* 1983; 8: 763-775.
11. Leigh IM, Mowbray JF, Levene GM, Sutherland S. Recurrent and continuous erythema multiforme - a clinical and immunologic study. *Clin Exp Dermatol* 1984; 10: 58-67.
12. Fritsch PO, Maldonado RR. Erythema Multiforme, Stevens-Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis. In: Freedberg IM, Eisen AZ, Wolff K, Austen KF, Goldsmith LA, Katz S, eds. Dermatology in General Medicine, 6th edition. New York: McGraw-Hill, 2003: 543-557.
13. Orton PW, Huff JC, Tonnensen MG, Weston WL. Detection of a herpes simplex viral antigen in skin lesions of erythema multiforme. *Ann Intern Med* 1984; 173: 180-184.
14. Eisenstein BI. The polymerase chain reaction: a new method of using molecular genetics for medical diagnosis. *N Engl J Med* 1990; 322: 178-183.
15. Miura S, Smith CC, Burnett JW, Aurelian L. Detection of viral DNA within skin of healed recurrent herpes simplex infection and erythema multiforme lesions. *J Invest Dermatol* 1992; 98: 68-72.
16. Brice SL, Leahy MA, Ong L, Krecji S, Stockert SS, et al.. Examination of non-involved skin, previously involved skin, and peripheral blood for herpes simplex virus DNA in patients with recurrent herpes-associated eythema multiforme. *J Cutan Pathol* 1994; 21: 408-412.
17. Weston WL, Brice CL, Jester JD, Lane AT, Stockert S, et al.. Herpes simplex virus in childhood erythema multiforme. *Pediatrics* 1992; 89: 32-34.
18. Ng PP, Sun YJ, Tan HH, Tan SH. Detection of herpes simplex virus genomic DNA in various subsets of erythema multiforme by polymerase chain reaction. *Dermatology* 2003; 207: 349-53.
19. Sun Y, Chan RK, Tan SH, Ng PP. Detection and genotyping of human herpes simplex viruses in cutaneous lesions of erythema multiforme by nested PCR . *J Med Virol* 2003; 71 : 423-8.
20. Cherian S, Patterson R. Recurrent Stevens-Johnson syndrome secondary to herpes simplex: a follow up on a successful management program. *Allergy Asthma Proc* 1996; 17: 71-7.

KLİNİK ÇALIŞMA

İZMİR ATATÜRK EĞİTİM HASTANESİ TIP DERGİSİ 2006, 44 (1): 35-42

Aras SAKLAMAZ
Safiye YILMAZ
Cemil Demir
Ahmet MADEN

İzmir Atatürk Eğitim ve Araştırma
Hastanesi, Göz Kliniği

RETİNA DEKOLMANI CERRAHİSİ SONRASI GÖZ KÜRESİNDE BIYOMETRİK DEĞİŞİKLİKLER

Ocular Biometric Changes After Scleral Buckling
Surgery

ÖZET

Konvansiyonel retina dekolmani ameliyatı sonrasında skleral basıya bağlı bulbusun geometrisinde değişiklikler olmaktadır. Gözün değişik kompartmlarında aksiyel uzunluklarda oluşan değişiklikler, bu değişikliklerin süresi ve bunların klinik etkileri incelerdi.

Kliniğimizde Şubat'2003 – Haziran'2004 tarihleri arasında regmatogen retina dekolmani operasyonu olan 37 hastanın 37 gözü çalışmaya alındı. Hastalar uygulanan cerrahi işleme göre 4 gruba ayrıldı. Hastaların 19'unda serklaj (1. grup), 5'inde serklaj+ray (2. grup), 7'sinde yalnız sponge (3. grup) ve 6'sında serklaj+sponge (4. grup) cerrahi yöntem olarak seçildi. Hastaların muayenesinde düzeltilmiş en iyi görme keskinliği ve biyometrik ölçümler her seferinde bakıldı. Biyometrik ölçümlerde; ön kamara derinliği, lens kalınlığı, vitreus uzunluğu ve aksiyel uzunluk incelendi. Hastalar operasyon öncesinde bir kez muayene edilirken operasyon sonrası dönemde 1. gün, 1. hafta, 1. ay, 3. ay ve 6. ayda görüldü.

Bütün hastalarda ameliyat sonrası dönemde anatomiş şifanın sonucu olarak düzeltilmiş görme keskinlikleri artış gösterdi. 6. ayın sonuna kadar bu artış ihmlü olarak devam etti. Yine tüm hastalarda ameliyatdan sonra belirgin ön kamara sağlaması, lens kalınlığında artış vardı ve 6. ayda doğru gittikçe azahiyordu. Total aksiyel uzunlukta değişiklik vitreus uzunlığundaki değişiklik ile paralellik gösteriyordu ve yalnızca sponge uygulanan hastalarda (3. grup) hem vitreus hem de aksiyel uzunlukta kısalma, diğerlerinde ise artış vardı.

Konvansiyonel dekolman cerrahisi bugün için halen geçerliliğini korumaktadır. Cerrahi sırasında uygulanan yöntem bulbus üzerinde farklı biyometrik değişikliklere neden olsa da çoğu altı ay içinde geri dönmektedir. Görisel rehabilitasyon tüm cerrahi prosedürlerde anatomiş şifanın sonucu olarak görülmektedir.

SUMMARY

Some changes have been in biometry of bulbus due to scleral buckling surgery. To inspect the axial changes in different compartments of bulbus, the duration and the effect of these changes.

A total of 37 eyes from 37 patients who are operated for rhegmatogenous retinal detachment in our clinic between February'03 and June'2004 have been accepted for the study. The patients have subdivided into four subgroups based on the type of buckling procedures used; including group 1, scleral encircling; group 2, encircling and rail implant together; group 3, local bucling using sponge; group 4,

Yazışma adresi: Dr. Aras SAKLAMAZ
Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Göz Kliniği
Yeşilyurt-İzmir
Tel : 0 (232) 2444444 - 2572
0 (532) 4827693
E-posta : arassaklamaz@yahoo.com

encircling and local buckling together. In examines of patients the visual acuity; the biometric measures including the anterior chamber length, lens thickness, vitreus length and the axial length. While the patients have seen once before the surgery, they have invited to hospital postoperatively in the 1. day, 1. week, 1. month, 3. month and 6. month.

Best corrected visual acuity has increased in all patients during the postoperative period as a result of anatomical repair. This increase continued in moderate level until the end of 6th month. There has been identified anterior chamber shallowing and increasing of lens diameter in all patients during postoperative period which tends to diminish towards the 6th month. The variation in total axial length seem to be parallel with the variation in the vitreus length, and there has been identified a shortage both in vitreus and axial length in the third group patients on which sponge has been used. On the other hand there has been an increase in vitreus and axial length in other groups.

For the time being conventional detachment surgery still keeps its credibility. Although the operation method results in different biometric changes in bulbus, the most of these changes do not persist till the end of 6th month. Visual rehabilitation has been identified at all types of surgery procedures as a result of anatomical repair.

GİRİŞ

Retina dekolmanı, retina duyu epители ile retina pigment epitelinin ayrılması ve bu aralıkta sıvı birikimi ile karakterize bir hastalık olup günümüzde de önemini korumaktadır. Tedavi edilmediği takdirde, semptom veren tüm retina dekolmanlarının kesin körlükle sonuçlanması birçok yeni tedavi modalitesinin geliştirilmesine neden olmuştur.

Bu tedavi seçeneklerinden birisi ve günümüzde hâlen en sık kullanılan yöntem, skleral çökertmedir. Bu yöntemde, göz küresine uygulanan bası nedeniyle geometrik ve fizyolojik değişimlerin olması kaçınılmazdır. Gözün şeklindeki değişiklik aksiyel uzunluk ve korneal kurvatura yansır. Sonuç olarak gözün refraktif durumu değişir. Daha önceki çalışmalarında skleraya serklaj yerleştirilmesinin çoğu olguda miyopiyi indüklediği belirtilmiş (1,2). Korneal kurvaturdaki değişikliklerle astigmatizma oluşturabileceği söylenmiş (3-5). Bu korneal değişikliklerin klinik olarak anlamlı olmadığını söyleyen yazarlar da vardır (6,7). Bugün hala serklaj veya segmental çökertme gibi skleral çökertme prosedürleri arasında korneal astigmatın indüklenmesi, aksiyel uzunlukdaki değişimlerin miktarı yönünden farklılıkların olduğu bilinmemektedir.

MATERIAL VE METOD

İzmir Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Göz Kliniğinde Şubat'2003 ve Haziran'2004 tarihleri

arasında regmatojen retina dekolmanı nedeniyle 2 cerrah tarafından opere edilen 51 hasta ile bu çalışmaya başlandı. Ancak hastalardan 14'ü çeşitli nedenlerden dolayı kontrollerini aksatınca çalışma dışı bırakıldı. Bu nedenle çalışmaya ameliyat sonrası en az 6 ay süre ile takip edilen 37 hasta dahil edildi.

Hastaların 23'ü erkek (%62.2) ve 14'ü kadın (%37.8) olup yaş ortalamaları 56.35 (15-84) idi.

Retina dekolmanı oluşmasından operasyona kadar geçen süre ortalama 23.43 gün (6-120) idi.

16 hastada retina dekolmanına neden olabilecek bir neden bulunamazken 7 hastada periferik retina degeneransı, 4 hastada travma, 2 hastada yüksek miyopi, 2 hastada posterior vitreous detachment (PVD), 3 hastada psödofaki, 2 hastada afaki ve 1 hastada bu nedenlerden birkaç bir arada bulunmaktaydı.

4 hastada total retina dekolmanı bulunurken 12 hasta üst yarısı, 14 hasta alt yarısı ve 7'sinde yalnızca temporal kadrani içeren retina dekolmanı bulunmaktaydı. Ameliyat öncesi yalnız bir hastada proliferatif vitreoretinopati (PVR) gelişmişti.

Hastaların 19'una serklaj (1. grup), 5'ine serklaj+ray (2. grup), 7'sine yalnız sponz (3. grup) ve 6'sına serklaj+sponz (4. grup) cerrahi yöntem olarak uygulandı (Tablo 1).

Hastaların 36'sına subretinal sıvı drenajı (SRSD) uygulanırken birine uygulanmadı. Bir hastada yirtık saptanamazken geriye kalan 36 hastada tek veya çok sayıda yirtık saptandı.

Tablo 1.

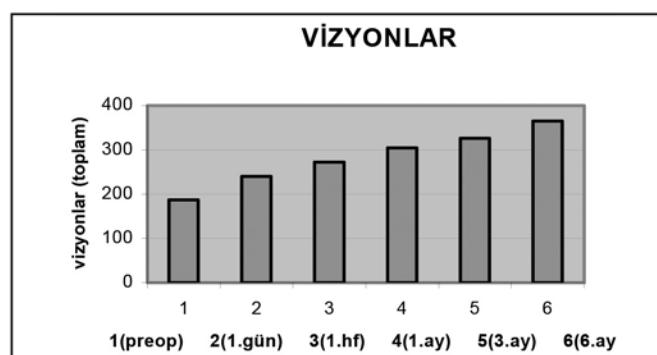
Cerrahi Teknik	Sıklık	Yüzde
Serklaj (1. grup)	19	51,4
Serklaj+ray (2. grup)	5	13,5
Sponge (3. grup)	7	18,9
Serklaj+sponge (4. grup)	6	16,2
Toplam	37	100

Serklaj materyali olarak FCI veya Mira marka 2.5×0.6 mm boyutlarında serklaj bandı ve bu bant ile uyumlu 7.5 mm eninde ray kullanıldı. Kullanılan sponge'ların boyutları 5×5 mm veya 5×7 mm idi.

Her hastaya preoperatif dönemde düzeltilmiş görme keskinliği bakıldı ve biyometrik ölçümler yapıldı. Hastalar postoperatif 1. gün, 1. hafta, 3. ay ve 6. ayda görüldü ve muayeneleri tekrarlandı.

Aksiyel ölçümler "Sonomed, A-Scan, 2500" ultra-sonografi cihazı ile kayıt edildi. Cihaz her ölçümde önce kalibre edildi. Ölçümler yapılırken indentasyondan mümkün olduğunca kaçınıldı. Hastaların, transdüsürin kırmızı ışığına fiksasyon yapmaları istendi. Her ölçümde ön kamara derinliği, lens kalınlığı, vitre uzunluğu ve aksiyel uzunluk "mm" cinsinden ayrı ayrı not edildi. İrisin verebileceği ekoyu ekarte etmek için her hastaya midriyazis uygulandı. Ölçüm her hastada ve her kontrolde 5'er defa alındı ve bunların ortalaması kayıt edildi.

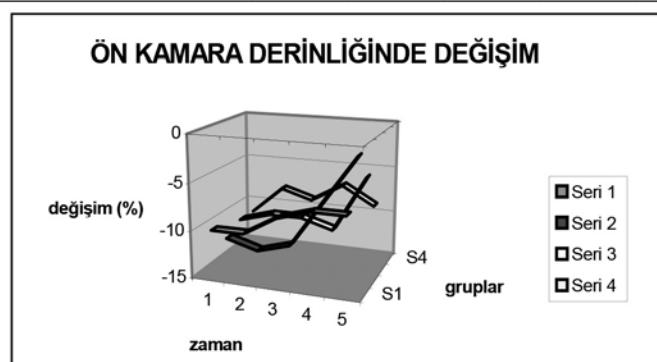
Tablo ve grafikler yapılırken operasyon sonrası 5 kontrolde elde edilen değerler operasyon öncesi değerlerle yüzde(%) değişim olarak mukayese edildi ve gösterildi.



Grafik 1.

Tablo 2.

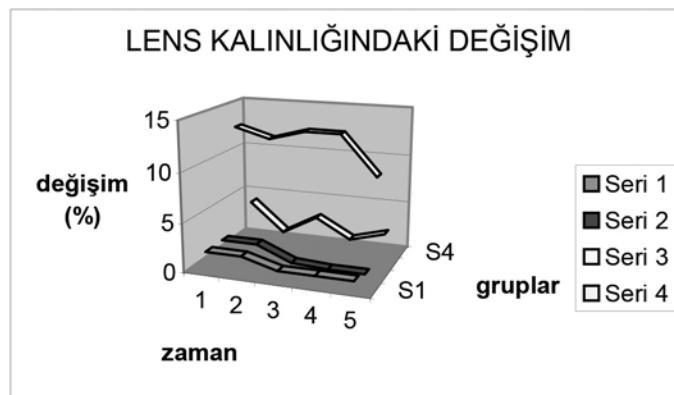
Ön kamara derinliğindeki değişim	ÖK fark1	ÖK fark2	ÖK fark3	ÖK fark4	ÖK fark5
Grup1 (serklaj)	-.%10	-.%10	-.%8	-.%7	-.%7
Grup2 (serklaj+ray)	-.%12	-.%13	-.%12	-.%7	-.%2
Grup3 (sponge)	-.%11	-.%10	-.%10	-.%11	-.%5
Grup4 (serklaj+sponge)	-.%11	-.%8	-.%9	-.%7	-.%9



Grafik 2.

Tablo 3.

Lens kalınlığındaki değişim	Lensfark1	Lensfark2	Lensfark3	Lensfark4	Lensfark5
Grup1 (serklaj)	%2	%2	%1	%1	%1
Grup2 (serklaj+ray)	%2	%2	%05	%03	%03
Grup3 (sponge)	%13	%12	%13	%13	%9
Grup4 (serklaj+sponge)	%4	%1	%3	%1	%2



Grafik 3.

Çalışmaya katılan 37 hasta sayıca yeterli gözükmeyle birlikte hastalar 4 alt gruba ayrıldıktan sonra her bir gruptaki hasta sayısı oldukça düşük değerlerde olmaktadır. Grup 1, 19 hasta içermesiyle içerisinde en büyük seriyi oluşturmaktadır. Ancak diğer grupların vaka sayıları 5, 7 ve 6. Bu vaka sayıları ile istatistiksel bir anlam çıkarmak çok sağılıklı bir yöntem değil. Çünkü vakalardan birinde olabilecek üç bir değer grubun profilini yanıltıcı olarak oldukça değiştirebilir. Bu nedenledir ki kimi yerde vakaları istatistiksel olarak değerlendirmekten çok klinik olarak tartışık.

BÜLGULAR

Hastaların 23'ü erkek (%62.2) ve 14'ü kadın (%37.8) olup yaş ortalamaları 56.35 (15-84) idi. Retina dekolmanı oluşmasından operasyona kadar geçen süre ortalama 23.43 gün (6-120) idi.

Vizyonların değerlendirilmesi preoperatif ve postoperatif kontrollerde 37 hastanın yapılan ölçümlerinin toplanması yoluyla yapıldı. Postoperatif vizyonda düzelleme eğilimi anatomik şifanın bir sonucu olarak izlendi (Grafik 1).

Tüm vakalarda ön kamara derinliğinin postoperatif erken dönemde azaldığı gözlandı. Daha sonraları 6. aya kadar tekrar artan ön kamara derinliği ikinci grupta normale yakın değerlere ulaşsa da tümünde rezidü bir azalma kalıyor. Dördüncü grupta bu rezidünün oldukça fazla olduğu dikkati çekmektedir. (Tablo 2, Grafik 2).

Lens kalınlığında meydana gelen değişiklikler kalınlaşma şaklindeydi. Lensin aksiyel uzunluğu 4 grupta da artış gösterdi. En fazla artış grup 3'te meydana geldi. Grup 2 dışında diğer grplarda bu artış 6 ay içinde gerileme eğilimindeydi. Grup 2'de ise bu 6 ay süresinde lens kalınlığında bir miktar daha artış oldu (Tablo 3, Grafik 3).

Vitre uzunluğunda grup 1, 2 ve 4'te artış olurken grup 3'te azalma oldu. Tüm grplarda, kontroller sırasındaki değerlerin preoperatif değerlere yaklaşma eğilimi olduğu görüldü. En çok artış Grup 4'te olurken bu etki uzun dönemde de kalıcı idi (Tablo 4, Grafik 4).

Aksiyel uzunluktaki değişimler vitreus uzunluğunun daki değişimlere benzerlik gösteriyordu. Grup 1, 2 ve

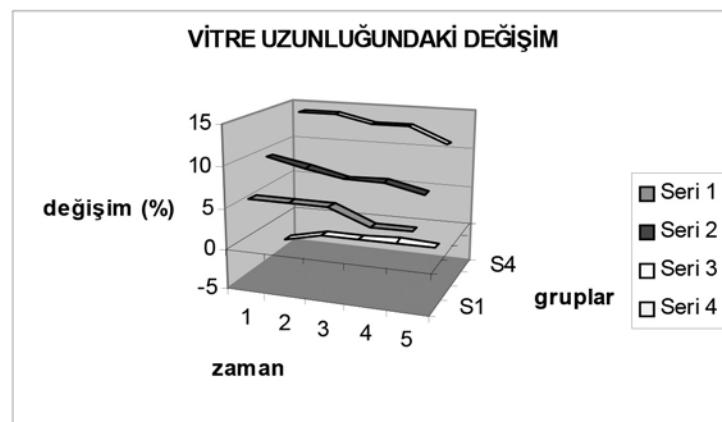
4'te aksiyel uzunluklar artarken Grup 3'te azalmıştı. Yine bu değişimler 6 ay boyunca preoperative değerlere yaklaşma eğilimindeydi. Ancak hiçbir grupta preoperatif değerlere dönüş izlenmedi. (Tablo 5, Grafik 5).

TARTIŞMA

Calışmamızda hastaların yaş ortalaması 56.35 ± 17.36 (15-84) olup, erkek/kadın oranı 1.64 idi.

Tablo 4.

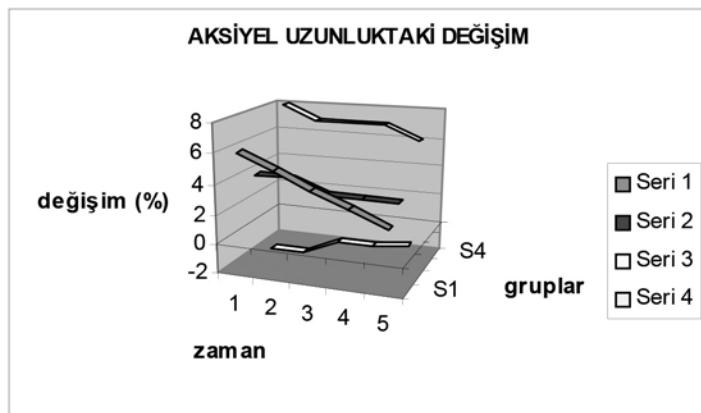
Vitre uzunlığındaki değişim	Vitrefark1	Vitrefark2	Vitrefark3	Vitrefark4	Vitrefark5
Grup1 (serklaj)	%6	%6	%6	%4	%4
Grup2 (serklaj+ray)	%10	%9	%8	%8	%7
Grup3 (sponge)	-%2	-%1	-%1	-%08	-%1
Grup4 (serklaj+sponge)	%14	%14	%13	%13	%11



Grafik 4.

Tablo 5.

Aksiyel uzunluk değişimi	Axlfark1	Axlfark2	Axlfark3	Axlfark4	Axlfark5
Grup1 (serklaj)	%6	%5	%4	%3	%2
Grup2 (serklaj+ray)	%4	%4	%3	%3	%3
Grup3 (sponge)	-%2	-%2	-%1	-%1	-%07
Grup4 (serklaj+sponge)	%8	%7	%7	%7	%6



Grafik 5.

6 ay boyunca takip edilen hastalarda ameliyat sonrası görme keskinliğinde artış beklenen bir sonucu. Tüm grplarda postoperatif dönemde görme keskinliği bir önceki kontrole göre artış gösterdi.

Kontrollerde 2 hastada nüks retina dekolmanı saptandı ve bu hastalara tekrar dekolman cerrahisi uygulandı. Yine 2 hastada makulada epiretinal membran gelişirken 1 hastada da makuler delik oluştu. Epiretinal membran gelişen hastalardan biri aynı zamanda nüks dekolman nedeniyle ikinci defa dekolman cerrahisi uygulanan hastalardan biriydi. Hem dekolmanın nüks ettiği hem de epiretinal membranı olan hastanın son kontrolde düzeltilmiş görme keskinliği 1/10, yalnızca epiretinal membranı olan hastada 1 metreden parmak sayma seviyesindeyken makulasında delik gelişen hastada 2 metreden parmak sayma düzeyindedeydi.

William E. Smiddy ve arkadaşlarının 69 hastanın 75 gözü üzerinde yaptığı bir çalışmada gözün aksiyel uzunluğu serklaj uygulananlarda ortalama 0.99 mm artarken lokal çökertmede bu artış 0.26 mm olarak kayıt edilmiş. Sonuç olarak serklaj veya lokal yöntemlerle beraber serklaj uygulanmış hastalarda aksiyel uzunluğun arttığı ve buna bağlı miyopinin ortaya çıktığı belirtilmiştir (8). Yine Jon S. Larsen ve Per Syrdalen'in 10 fakik gözde serklaj işlemi sonrası yaptıkları ölçümelerde ortalama 0.98 mm'lik total aksiyel uzama saptamışlardır. Ekstrem değerleri 0.62 mm ve 0.24 mm olarak bulmuşlar. Bizim çalışmamızda aksiyel uzunluklardaki değişim şu şekildeydi. Grup 1'de 0.45 mm, grup 2'de 0.73 mm, grup 3'te -0.19 mm ve grup 4'de 1.3 mm ortalama aksiyel uzunlukta değişim vardı. Grup 3'te olan değişim kısalma şeklindeyken diğerlerinde uzama vardı. Lokal çökertme prosedürünün uygulandığı grup 3'teki küçük değişim ve kısalma dikkat çekici. Serklajın yalnız ve diğer yöntemlerle uygulandığı diğer prosedürlerde ise artış daha fazla. Ekstrem değerler 0.01 mm ve 3.27 mm ölçüldü.

Rubin ML, Buron TC ve ark yaptıkları çalışmalarda ; serklaj ile yapılan dekolman ameliyatlarından sonra miyopinin indüklenmesini aksiyel uzunluğun artmasına, korneal kurvaturun değişmesine, iris lens diaframının öne yer değiştirmesi sonucu ön kamaranın daralmasına ve lens kalınlığının artmasına bağlıyorlar (9,10). Bizim çalışmamızda da aynı etkiler

(korneal kurvatur değişiklikleri bakılmadı) yalnız serklaj, serklaj+ray uygulanan hastalarda görüldü.

Yapılan iki çalışmada çökertmenin uygulandığı yüksekliğin aksiyel uzunluktaki değişimini belirlediği söyleniyor. Düşük veya kısmi yüksek yerleştirilen implantlar aksiyel uzunlukta artma yaparken yüksek konulanlar kısalma şeklinde bir etki yapmaktadır^{10,11}. Bizim çalışma grubumuzda implantların yerleşimi operasyon öncesi saptanan aksiyel uzunluğa göre belirlendi ve ekvatorдан bası yapılması sağlandı.

Houdjin Beekhuis ve ark'nın bir çalışmasında 25 hastaya serklaj uygulanmış ve daha sonra bu hastalarda biyometrik değişiklikler incelenmiştir. Aynı zamanda hastaların operasyon sonrası dönemde görsel rehabilitasyonu sağlanmaya çalışılmıştır. Yalnızca aksiyel uzunluk artışıyla miyopik değişikliğin açıklanamayacağı söylenmiş ve ön kamaranın daralması, lensin kalınlaşmasının ve aksiyel uzunluğun artmasını toplam sonucu olabileceği ifade edilmiştir. Oluşan değişikliklerin geçici olduğundan, ancak hastaların görmesinin erken dönemde rehabilitate edilmeye çalışıldığından bahsedilmiştir. Bu amaçla hastalara operasyondan sonra gelişen refraktif durumlarına göre kontakt lens takılmış. Kontroller 1., 3. ve 6. aylarda tekrarlanmış ve 0.75 D'den fazla değişiklik olduğunda lensler değiştirilmiştir. Ve yalnız 2 hastada lenslere bağlı komplikasyon görülmüş (12). Biz çalışma grubumuzdaki hastaların hemen hemen tümüne erken dönemde tashih uygulamadık ve bunun için 6. ayı bekledik. Bunu, hastaların görsel beklenileri ve sosyal yapıları belirledi. Ancak birkaç hastada yaptıkları işler gereği erken dönemde tashih yapıldı ve birkaç ay sonra tashihleri yenilendi. Çalışmamızda ön kamara derinliğinde her grupta azalma oldu. Ve değişik oranlarda bu sıglık 6. aya kadar azaldı. Bu sıglamanın nedeni basıya bağlı iris-lens diaframının öne doğru yer değiştirmesi olarak açıklanabilir. Lens kalınlığı bütün grplarda cerrahiden sonra arttı. En çok artış grup 3'te meydana geldi. Yine bu fark geçen zaman içinde normal değerlere yaklaştı. Vitreus uzunluğunda grup 1,2 ve 4'te artış olurken grup 3'te cerrahiye bağlı vitreus uzunluğunda azalma meydana geldi. Aksiyel uzunlukta oluşan değişiklikler vitreus uzunluğundakilere benzerlik gösteriyordu. Grup 1,2 ve 4'te artma olurken grup 3'te azalma oldu. Operasyon sonrasında

6 ay boyunca bu değerler dalgalanmalar göstererek operasyon öncesi değerlere yaklaşma eğilimindeydi.

A-scan ultrasonografinin kullanıldığı alanlardan birisi de aksiyel uzunluk ölçümüdür. Oksala'ya göre ultrasonografi doğru ve değerli bilgiler vermektedir (13).

Thomas C. Burton ve ark'nın 30 gözü içeren çalışmada çökertme ameliyatı yapılan hastaların operasyon sonrası gözlerindeki biyometrik değişiklikler izlenmiştir. Hastaların 18'i fakik iken 12'si afak imiş. Altıncı haftaya kadar takip edilen hastaların %60'ında aksiyel uzunluk değişiklikler gösterse de anlamlı bir fark elde edilememiştir. Ancak ön kamara sığlaşma ve lens kalınlığındaki artmanın (fakiklerde) anlamlı olduğu görülmüş. Bu da, operasyon sonrası fakik ve afak gözlerdeki refraktif farklılığı açıklamıştır (14). Bizim hastalarımızın 3'ü psödofak, 1'i afak, diğerleri ise fakikti. Psödofak ve afak hastalara yalnız serklaj çevreleme uygulandı ve ortalama 0,85 mm'lik aksiyel uzunlukta artma oldu. 4 hasta sağlıklı bir değerlendirme yapmak için az ise de afak ve psödofaklarda da aksiyel uzunlukta artmanın fakikler kadar olduğunu söyleyebiliriz.

Rubin ML, 1 mm aksiyel uzunlukta değişikliğin refraksiyonda 2.6 D fark ettiğini hesaplamıştır (15).

S.Karagül tarafından yurdumuzda yapılmış olan bir çalışmada da skleral çökertme ameliyatlarından sonra; ön kamara derinliğinde 1 yıl boyunca devam eden bir azalma, lens aksiyel uzunluğunda aynı dönemde bir artma, vitreus ve total aksiyel uzunluklarında da paralel olan bir artma görüldüğü bildirilmiştir (16).

SONUÇ

Retina dekolmanı cerrahisi sonrası ön kamara derinliği, lens kalınlığı ve vitreus kavitesinin uzunluğunu saptamada, "A-Scan ultrasonografi" güvenilir bir metotdur.

Görsel прогноз hastaların geneline bakıldığından ilerleme gösteriyordu. Bu, anatomik şifanın sonucu olarak beklenen bir durumdu. Yine bu iyilik hali operasyon sonrası altı ay boyunca devam etti. Bu ise

operasyonun sonucunda ortaya çıkan biyometrik değişikliklerin geri dönmesi ile açıklanabilir.

Bütün hastalarda ameliyat sonrası belirgin ön kamara sığlaşması, lens kalınlığında artışvardı ve 6. aya doğru gittikçe azalıyordu. Total aksiyel uzunlukta değişiklik vitreus uzunluğundaki değişiklik ile paralellik gösteriyordu ve yalnızca sponge uygulanan hastalarda kısalma diğerlerinde ise artış vardı.

Bu konudaki diğer araştırmalara bakıldığından göze çarpan nokta aksini savunan birkaç araştırma dışında sonuçlarımızın literatürdeki benzer araştırma sonuçları ile paralellik göstermesidir. Bulunan gerçekler retina dekolmanı için operasyon düşünüldüğü zaman göz önünde tutulmalıdır. Ancak bu değişimler tedavi yönteminin yararı yanında öneksiz bir düzeyde kalmakta ve aylar içinde geriye dönebilmektedir. Dolayısıyla bu değişimler tedavi modalitesini değiştirmeye yönellecek düzeyde değildir.

KAYNAKLAR

1. Schepens CL, Marden D. Data on the nature history of retinal detachment: Further characterization of certain unilateral nontraumatic cases. Am J Ophthalmol 1966; 61: 213-226.
2. Rubin ML. The induction of refractive errors by retinal detachment surgery. Trans Am Ophthalmol Soc 1975; 73: 452-490.
3. Goel R, Crewdson J, Chignell AH. Astigmatism following retinal detachment surgery Br J Ophthalmol 1983; 67: 327-329.
4. Givner I, Karlin D. Alterations in refraction and clinical importance. Ear nose Throat J 1958; 37: 676-8.
5. Mensher JH, Burton TC. Corneal curvature changes after scleral buckling. In:Blodi FC, ed. Current Concept in Ophthalmology. St.Louis:CV Mosby, 1974; 38-45.
6. Fiore JV Jr, Newton JC. Anterior segment changes following the scleral buckling procedure. Arch Ophthalmol 1970; 84: 284-7.
7. Goel R, Crewdson J, Chignell AH. Astigmatism following retinal detachment surgery. Br J Ophthalmol 1983; 67: 327-9.
8. William E, Smiddy, Donna N, Loupe, Ronald G. Michels, Cheryl Enger, Bert M. Glaser, serge deBustros Refractive changes after scleral buckling surgery Arch Ophthalmol 1989; (107): 1469-71.
9. Rubin ML. The induction of refractive errors by retinal detachment surgery. Trans Am Ophthalmol Soc 1975; 73: 452-490.
10. Burton TC, Herron BE, Ossoining KC. Axial length changes after retinal detachment surgery. Am J Ophthalmol 1977; 83: 59-62.
11. Fiore JV, Newton JC. Anterior segment changes following the scleral buckling procedure. Arch Ophthalmol 1970; 84: 284-287.

12. Houdjin Beekhuis et al. Changes in refraction after retinal detachment surgery corrected by extended wear contact lenses for early visual rehabilitation Retina 1993; 13: 120-124.
13. Coleman DJ, Frederic LL. Ultrasonography of the eye and orbit, Philadelphia 1977 Sf 91-141.
14. Thomas C. Burton et al. Axial length changes after retinal detachment surgery AJO 1977; (83): 59-62.
15. Rubin ML. The induction of refractive errors by retinal detachment surgery. Trans Am Ophthalmol Soc 1975; 73: 452-490.
16. Karagül S. Retina dekolmanlarında skleral buckling ameliyatlarından sonra aksiyal değişikliklerin ultrasonografik değerlendirilmesi XV.Uluslararası Türk Oftalmoloji Kongresi, Bursa 1981; Sf106.

OLGU SUNUMU

İZMİR ATATÜRK EĞİTİM HASTANESİ TIP DERGİSİ 2006, 44 (1): 43-46

Kaan KATIRCIOĞLU
Murat Y. ÖZKALKANLI
Murat AKSUN
H. Serdar SAVACI

İzmir Atatürk Eğitim ve Araştırma
Hastanesi 1. Anesteziyoloji ve
Reanimasyon Kliniği

Anahtar Sözcükler:

Myastenia gravis, gebelik,
epidural anestesi

Key Words:

Myasthenia gravis,
pregnancy, epidural
anesthesia

MİYASTENİA GRAVİSLİ HASTADA SEZARYEN OPERASYONU İÇİN EPİDURAL ANESTEZİ UYGULAMASI

A Practice of Epidural Anesthesia for the Patient with
Myasthenia Gravis for Cesarean Section

ÖZET

Miyastenia gravis kaslarda güçsüzlük ve kolay yorulmayla karakterize kronik bir hastalıktır. Menstruasyon ve gebelik birçok hastada alevlenmeye yol açabilir. Gebelik öncesi tanı konmamış ya da tam remisyonda olan hastalarda bile artmış komplikasyon oranları bildirilmiştir. Miyastenia gravisli hastanın sezaryen operasyonunda anestesi yönetimimizi ve sonuçlarını tartıştık.

SUMMARY

Myasthenia gravis is a chronic disease characterized by weakness and easy fatigability. Menstruation or pregnancy may cause an exacerbation of disease in many patients. Women prior to receiving an myasthenia gravis diagnosis or in complete clinical remission had an increased risk of complications and adverse pregnancy outcome. We have reported the anesthetic management of a patient with myasthenia gravis for cesarean section.

GİRİŞ

Miyastenia gravis kaslarda güçsüzlük ve kolay yorulmayla karakterize kronik bir hastalıktır. Sıklıkla okulomotor, fasial, laringeal, faringeal kasların ve anestezistleri ilgilendiren solunum kaslarının tutulumu görülür. Kas güçlüğü nöromüsküller bileşkedede postsinaptik asetilkolin reseptörlerinin otoimmün olarak yıkımı ya da inaktivasyonuna bağlıdır. Kadınlarda iki kat daha fazla oranda görülür. Başlangıç genellikle hayatlarının üçüncü dekadıdır. Görülme sıklığı yaklaşık 1/10000'dir (1). Hastalık, enfeksiyon, heyecanlanma, yorulma, uykusuzluk, diyet alışkanlığı, alkol kullanımı gibi birçok faktörle alevlenebilir. Menstruasyon ve gebelik de birçok hastada alevlenmeye yol açabilir. Hastalık kliniği asemptomatik olsa bile alta yatan immunolojik fonksiyon bozukluğuna bağlı olarak gebelik ve doğumda komplikasyon gelişebilir (2). Nadir görülen bir hastalık olan miyastenia gravisli hastanın ikinci gebeliği için uygulanan sezaryen operasyonunda anestesi yönetimimizi ve sonuçlarını irdelemeyi amaçladık.

Yazışma adresi: Dr. Kaan KATIRCIOĞLU
İzmir Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Anesteziyoloji ve Reanimasyon Kliniği
GSM : 0532 5746015
E-mail : kaankat@yahoo.com

OLGU

Otuzluğu yaşında, miyadında gebeliği olan hasta ikinci doğumunu için hastanemizde başvurdu. Olgu 7 yıl önceki ilk hamileliği öncesi menstruasyon dönemlerinde kol ve bacaklarında güçsüzlük hissetmeye başlamış. Bacaklarında boşalma, düşme, merdiven çıkamama, kollarını yukarı kaldırıramama gibi şikayetleri olmuş. Ancak bu belirtileri o zaman hamileliğine bağlamış. Güçsüzlük bulgularının devam etmesi ve postpartum döneminin 6. ayında çift görme bulgularının ortaya çıkması üzerine miyastenia gravis tanısı konmuş, timektomi endikasyonu konmamış. Tedavide ilk önce piridostigmin bromür başlanmış daha sonra iki yıl kortizon uygulanmış.

39. haftaya erişen bu hamileliği sırasında ilk 3 ay kollarda güçsüzlük, 36. haftadan sonra çığneme güçlüğü gibi bulgular ortaya çıkmış. Ancak belirtiler ilk hamileliğinden kadar şiddetli olmamış. Hamilelik esnasında hastalık bulguları ortaya çıktığında günde 120 miligramı geçmeyecek şekilde piridostigmin bromür kullanmış.

İlk gebeliği normal doğum olarak sonlanan hastaya ikinci gebeliği için sezaryen endikasyonu kondu. Preoperatif olarak hastaya kendi durumunda genel anestezi ve kontinü epidural anestezinin avantaj ve dezavantajları anlatıldı, epidural anestezinin daha avantajlı olabileceği belirtildi. Hem anestezi ekibinin hem de hastanın ortak kararı sonucunda anestezi yöntemi olarak kontinü epidural anestezini planlandı. Operasyon öncesi premedikasyon amaçlı bir ilaç uygulaması yapılmadı. Operasyon salonuna alınan hastaya 18 G branül ile damaryolu açılıp süratlı bir şekilde ringer laktat infüzyonuna başlandı. Hastada 8 saatlik kesin açlık mevcuttu. EKG, noninvaziv arteriyel basınç ve arteriyel oksijen saturasyonu monitörizasyonu uygulandı. Preoperatif arteriyel basınç 120/80 mmHg, kalp atım hızı 90/ dakika idi. Sol yan yatar pozisyonda L3-4 aralığından epidural kateter yerleştirildi. Daha sonra supin pozisyona getirilen hastaya epidural kateter aracılığı ile 220 mg %2'lik artikain, 50 mg % 0.5'lik bupivakain ve 75 mikrogram fentanil toplam 22.5 ml volüm olacak şekilde uygulandı (uzunluk 172 cm). Anestezinin yerleşmesi beklenirken supin hipotansyonun önlenmesi

amacıyla hasta sol yan pozisyonuna getirildi. 18. dakikada sensoriyel bloğun T4 düzeyine gelmesi sonrası cerrahının başlamasına izin verildi. İnsizyondan 8 dakika sonra canlı erkek bebek dünyaya geldi. Yenidoğanın 1. dakika ve 5. dakika Apgar skorları 10 olarak hesaplandı. Bebek çıktıktan sonra intravenöz yoldan uterotonik olarak birer ampul metilergometrin maleat ve oksitosin, enfeksiyon profilaksi için 1 gr sefazolin ve postoperatif analjezi amacıyla epidural yoldan 2 mg morfin uygulandı. Maksimum sensoriyel blok 22. dakikada T3 olarak tespit edildi. Operasyon süresince bulantı dışında herhangi bir yan etki yaşanmadı, hemodinamik verilerde kayda değer bir değişiklik gözlenmedi. Bulantı için intravenöz olarak bir ampul metoklopramid uygulandı. Postoperatif dönemde analjeziye ek olarak 8 saatte bir intramusküler yoldan diklofenak sodyum uygulandı. Yirmidört saat sonrasında hastanın analjezik talebi azaldı ve sadece oral yoldan günde 2 kez diklofenak sodyum uygulamasına geçildi, 30. saatte epidural kateter çıkartıldı. Postoperatif dönemde de herhangi bir komplikasyon yaşanmadı. Hasta postoperatif ikinci günde taburcu edildi.

TARTIŞMA

Gebelik miyastenia gravis hastalarının % 25'inde hastalık semptomlarını etkilemezken %30 hastada remisyona, % 45 hastada ise bozulmaya neden olur (3). İlk gebelik sonraki gebeliklere bir referans oluşturmaz ve sonraki gebelikler ilkinden çok farklı geçebilirler. Hastalıkın gebelik sırasında ve sonrasında gidişatının değişkenliği, hastanın tamamen normal ya da tam miyastenik kriz tablosunda olabileceği göz önünde bulundurularak obstetrik ekip çok dikkatli olmalıdır. Norveç'den Hoff ve arkadaşları asemptomatik hastalığın da gebelik ve doğum kötü etkileyebileceğini göstermek için 1967-2000 yılları arasında doğumdan önce miyasteni tanısı almayan veya tam remisyonda olan 49 doğum olgusunu (37 kadın) incelemiştir. Bu olgularda normal insanlara göre perinatal mortalite, doğum indüksiyonu ve enstrümantal doğum oranları artmış olarak bulunmuştur (2). Bu nedenle asemptomatik olsa da miy-

stenili gebelerde anestezi uygulaması özellik göstermektedir.

Miyastenik gebenin anestetik değerlendirmesi doğum öncesi başlar. Hastanın terme yaklaştığı dönemde anestezist tarafından görülüp değerlendirilmesi idealdir. Bu şekilde hastanın hastalığı ve belirtilerinin şiddeti hakkında bilgi edinilmiş olunur. Bu hastalarda normalde istenilen rutin laboratuar testlerinin yanında birtakım ek tetkikler gerekebilir. Respiratuar ve bulber tutulum, miyastenik atakların frekansı ve ciddiyeti değerlendirilmeli, antikolinesteraz ve diğer ilaç tedavilerinin tipi ve dozajı irdelenmelii, pulmoner fonksiyon testleri, serum elektrolit ve proteinleri, EKG ve göğüs grafisi tetkikleri istenmelidir.

Miyastenik hastanın esas tedavi yöntemi antikolinesteraz terapisidir ve doğumdan önce optimal semptomatik iyileşme sağlanması için bu tedavi iyi ayarlanmalıdır. Gastrik emilim gebeliğe bağlı olarak güvenilir olmadığından oral doz yerine ekivalan intramusküler doza geçilmelidir. Gebelik süresince hasta obstetricsyen ve nörolog tarafından yakın olarak izlenmelidir (4).

Bu hastalarda sezaryen operasyonu için hem genel hem de rejyonal anestezi uygulanabilmektedir. Ancak solunum fonksiyonları açısından hasta yakından izlenmelidir. Hasta sadece oküler miyasteni veya minimal hastalık bulguları ile gelirse ve antikolinesteraz tedavisi alımırsa anestezik yaklaşım rutindir. Hastamız da bu kriterlere uymakta idi. Ancak epidural anestezi uygulaması, genel anestezi uygulaması ile olusabilecek solunum depresyonun ve kas gevşeticilere karşı bu hastalarda ortaya çıkabilecek beklenmeyen yanıtların engellenmesinde önem taşımaktadır (1). Ayrıca, fiziksel ve emosyonel stresi azaltıcı etkisi nedeni ile epidural anestezi tercih edilen bir yöntemdir (4). Tüm bu veriler doğrultusunda hastanın onayını da alarak bu operasyonda epidural anestezi uyguladık.

Postoperatif analjezi uygulamalarında bu hastalarda dikkat edilmesi gereken nokta solunum depresyonuna yol açacak uygulamalardan kaçınmaktır. Mor-

fin uygulamasında yüksek doz ve intramuscular ya da intravenöz yollar yerine düşük doz ve epidural yolu kullanılması daha uygundur. Postoperatif dönemde hasta 48 saat yakından izlendi. Analjezi amacı ile 2 mg dozda epidural morfin ve intramuscular diklofenak sodyum uygulandı. 24 saat sonrasında hastanın ağrı yakınlarının azalması nedeni ile epidural kateterden analjezik uygulaması tekrarlanmadı. Oral yoldan antienflamatuar uygulaması ile yeterli analjezi sağlanabildi.

Postpartum periodda da bozulmalar olabilir. Plausche'a göre miyastenik gebelerin %30'unda bu dönemde hastalıkta alevlenmeler olabilmektedir (3). Bu nedenle hasta postpartum dönemde mümkünse hastanede 10 gün izlenmeli ve antikolinesteraz tedavisi düzenlenmelidir. Bizim hastamızda antikolinesteraz tedavisi düzensiz olarak devam ediyordu. Ayrıca hastanın operasyondan bir gün önce görülmlesi nedeni ile tedavisi tarafımızdan düzenlenmemiştir. Pre ve peroperatuar dönemde ve postoperatif ilk ikiünde herhangi bir istenmeyen durum gelişmediği için hastamız postoperatif dönemde gelişebilecek olaylar anlatılarak ikinci gün taburcu edildi. Daha sonra ki sekiz gün boyunca kendisi ile evinden haberleşildi. Bu süre içinde de herhangi bir komplikasyon gelişmedi.

Neonatal miyastenia gravis dikkat edilmesi gereken diğer bir durumdur. Miyastenili annelerden doğan %21 yenidogoanda geçici olarak görülebilir (5). Genel kas güdüslüğü, zayıf refleksler ve solunum distresi ile kendini belli eder. Maternal antikorların plasentayı geçişine bağlıdır. %78 olguda belirtiler ilk 24 saatte ortaya çıkar (5). Bizim olgumuzda yenidogoanda neonatal miyasteni bulguları yoktu. 1. ve 5. dakika Apgar skoru 10 olarak hesaplandı. Doğumdan sonraki izlemlerde de herhangi bir bulgu gelişmedi.

Ağır olgularda genel anestezi tercih edilmekle birlikte asemptomatik olgularda epidural anestezinin miyastenia gravisli gebelere uygulanacak sezaryen operasyonları için uygun bir yöntem olduğunu düşüneniziz.

KAYNAKLAR

1. Morgan EG, Mikhail MS, Murray MJ. Clinical Anesthesiology. Anesthesia for Patients with Neuromuscular Disease. 3 rd Edition, 2002 USA. 752-760.
2. Hoff JM, Daltveit AK, Gilhus NE. Asymptomatic myasthenia gravis influences pregnancy and birth. Eur J Neurol 2004; Aug;11(8): 559-62.
3. Plausche WC: Myasthenia gravis in pregnancy. Am J Obstet Gynecol 1979; 29: 691.
4. Ferrero S, Pretta S, Nicoletti A, Petrera P, Ragni N. Myasthenia gravis: management issues during pregnancy. European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology, 2005 Volume 121, Issue 2, Pages 129-138 S.
5. Papazian O. Transient neonatal myasthenia gravis. J Child Neurol 1992; 7: 135-141.

OLGU SUNUMU

İZMİR ATATÜRK EĞİTİM HASTANESİ TIP DERGİSİ 2006, 44 (1): 47-50

İlknur VARDAR
Figen KAPTAN
Sibel EL
İşin MÜFTÜOĞLU
Serap URAL
N. Ali COŞKUN

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

HIV İNFEKSİYONLU BİR OLGUDA *Cryptococcus neoformans* MENENJİTİ

Cryptococcus Neoformans Meningitis
in a Case with HIV Infection

Anahtar Sözcükler:

HIV infeksiyonu, AIDS,
Cryptococcus neoformans,
menenjit

ÖZET

Kriptokok infeksiyonlarının %80-90'ı HIV infeksiyonu gibi immunitenin baskılardığı konaklarda görülmektedir. Otuziki yaşındaki kadın hasta, üç haftadır olan baş ağrısı, halsizlik, yorgunluk, kilo kaybı, yürüyememe ve unutkanlık yakınımları ile hastaneye başvurmuş ve Nöroloji Kliniği'ne yatırılmıştı. Hasta, Anti-HIV ELISA testi olumlu saptanınca İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği'ne nakil alındı. Fizik bakısında meninks irritation bulguları saptandı. Beyin omurilik sıvısının (BOS) incelenmesi ile menenjit tanısı kondu. BOS kültüründen *Cryptococcus neoformans* izole edildi. Bu olgu AIDS'li bir hastada *C. neoformans* menenjitinin tanı ve sağaltımına dikkat çekmek amacıyla sunulmuştur.

SUMMARY

Eighty -90% of cryptococcal infections are seen in immune deficient hosts such as HIV infection. A thirty-two year old female patient admitted to hospital with the complaints of headache, weakness, fatigue, weight loss, inability to walk and forgetfulness for three weeks and was hospitalized in the Clinic of Neurology. After Anti-HIV ELISA test was found positive the patient was transferred to the Clinic of Infectious Diseases and Clinical Microbiology. On physical examination meningeal irritation signs were found. With the evaluation of cerebro spinal fluid (CSF) meningitis was diagnosed. *Cryptococcus neoformans* was isolated from CSF culture. This case was presented to draw attention to the diagnosis and treatment of *C. neoformans* meningitis in patients with AIDS.

GİRİŞ

HIV ile infekte kişilerde ilk AIDS göstergesi hastalıklarından birisidir. Santral sinir sistemi kriptokokkozu akut veya sinsi başlayabilir. Tanı için beyin omurilik sıvısı kültüründe üretilmesi koşuldur. Sağaltım için amfoterisin-B, idame olarak ömrü boyu flukonazol kullanımı önerilmektedir (1). AIDS'li bir hastada *Cryptococcus neoformans* menenjitinin tanı ve sağaltımına dikkat çekmek amacıyla sunulmuştur.

Yazışma adresi: Dr. İlknur VARDAR

İzmir Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi
İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, İzmir
E-mail : ilknur_vardar@yahoo.com

OLGU

Otuziki yaşındaki kadın hasta, üç hafta önce başlayan baş ağrısı, halsizlik, yorgunluk, kilo kaybı, denge bozukluğu ve unutkanlık yakınmaları ile Nöroloji Kliniği'ne yatırılmış. ELISA ile bakılan Anti-HIV testi olumlu saptanınca, İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği'ne nakil alındı. Hastanın Anti-HIV testinin olumlu olduğu ve aynı yıl Anti-HIV testi olumlu bir bebeğinin ölmüş olduğu öğrenildi.

Fizik bakıda genel durumu orta, kaşektik görünümde ve bilinç bulanık idi. Hasta ile kooperasyon kurulamıyordu. Aksiller ateş $38,8^{\circ}\text{C}$, nabız 102/dakika ve kan basıncı $100/60\text{ mmHg}$ idi. Ağızda beyaz plaklar ve aftöz lezyonlar vardı. Sternoklaviküler kas posteriorunda çok sayıda, ağrısız, mobil lenfadenopatiler saptandı. Sağ kostovertebral açı hassas idi. Nörolojik bakıda ense sertliği vardı. Diğer sistem bakalarında patolojik bir bulgu saptanmadı.

Laboratuvar tetkiklerinde lökosit sayısı $4.100/\text{mm}^3$, hemoglobin $12,4\text{ gr/dL}$, trombosit sayısı $110.000/\text{mm}^3$ ve eritrosit sedimentasyon hızı 91 mm/saat olarak saptandı. Biyokimyasal testleri normal sınırlarda idi. Serolojik tetkiklerde HBsAg, AntiHBc-IgG, Anti-Toxoplasma-IgG, Anti-CMV-IgG ve Anti-Rubella-IgG (+) saptandı. CD₄(+) T lenfosit sayısı $86/\text{mm}^3$, CD₈ (+) T lenfosit sayısı $400/\text{mm}^3$ ve CD₄/CD₈ T lenfosit oranı 0,21 saptandı. Plazma HIV-1 RNA düzeyi 75.000 kopya/mL'nin üzerinde idi. PPD negatif bulundu.

Hastanın ağızındaki lezyonlardan *Candida albicans* izole edildi. Balgam elde edilemedi. Kan ve idrar kültüründe bakteriyolojik, mikolojik ve mikobakteriyolojik üreme olmadı. Akciğer grafisi, Waters grafi, abdomen ultrasonografisi, karın tomografisi normal saptandı. Kraniyal manyetik rezonans incelemesinde (MRI) vaskülitik veya iskemik lezyonla uyumlu nonspesifik değişiklikler (her iki lentiform nukleus ve frontal subkortikal alanda T₂ sinyal artımı ve T₄ sinyal azalımı), bilateral bazal ganglionlar ve frontal hornlar çevresinde kalsifikasiyonlar ve ventriküler sisteme kommunike hidrosefali ile uyumlu hafif genişleme saptandı.

Fundoskopik bakıda bilateral optik disk sınırları silik ve optik disk hafif kabarık izlendi. Papil ödemi olarak değerlendirildi. Korioretinit odağı izlenmedi. Beyin MRI'nde ödem bulguları olmayan olguya lomber ponksiyon yapıldı. Beyin omurilik sıvısının (BOS) basıncı artmış ve rengi berrak idi. Hücre sayımında 10 lökosit/mm^3 görüldü. Pandy (+++), protein %180 mg/dL'nin üzerinde, glikoz %10 mg/dL'nin altında ve klorür 109 mEq/L saptandı. BOS preparatlarının Gram, çini mürekkebi ve asido rezistan boyalı preparatlarında mikroorganizma görülmeli. BOS nonspesifik ve mikobakteriyolojik kültürlerinde üreme olmadı. Mikolojik kültürde *Cryptococcus neoformans* üredi. HIV enfeksiyonu, oral *Candida* infeksiyonu ve kriptokok menenjiti tanısı ile hastaya antiretroviral olarak zidovudin (600mg/gün) + lamivudin (300 mg/gün) + nevirapin (ilk 14 gün 200 mg/gün ; takiben 400 mg/gün) ve anti-fungal olarak lipit kompleks amfoterisin B (ABLC) 3 mg/gün başlandı. Amfoterisin B iki ay süreyle kullanıldı. Daha sonra 20 gün süreyle 400 mg/gün flukanazol verildi. Klinik olarak düzelen hastanın bu tedaviler sonrası kontrol BOS incelemesinde, rengi berrak, basıncı artmış idi ve hücre görülmeli. Pandy (++) protein 130 mg/dL , glikoz %16mg ve klorür 114 mEq/L saptandı. Boyalı preparatta mikroorganizma görülmeli, kültürlerde üreme olmadı. Antiretroviral sağaltımın birinci ayında plazma HIV RNA düzeyi 14.000 kopya/ml'ye düştü ($-0.72\log_{10}$). Flukanazol 200 mg/gün ve trimetoprim-sülfometaksazol profilaksi de verilerek taburcu edilen hastada altıncı ayda bulantı, kusma ve transaminazlarda yükselme olması nedeniyle antiretroviral sağaltım kesildi. Halen izlemin yedinci ayında olan hastanın klinik yakınması yoktur. CD₄(+) T lenfosit sayısı 147 hücre/mm^3 'e yükselmiştir.

TARTIŞMA

Kriptokokkozis, maya benzeri bir fungus olan *Cryptococcus neoformans*'ın neden olduğu sistemik bir enfeksiyondur. HIV enfeksiyonu gibi, konak savunma mekanizmalarından T hücrelerinde defektin olduğu durumlarda progresif bir seyir göstermektedir. Günümüzdeki kriptokok infeksiyonla-

rının %80-90'ının zemininde predispozan faktör olarak AIDS bulunmaktadır (1).

HIV ile infekte kişilerde, ABD ve Afrika'da sırasıyla %5 ve %88'inde, kriptokok infeksiyonu ilk AIDS göstergesi hastalık olarak ortaya çıkmaktadır (1). Viviani ve ark.'ları (2), da izledikleri dokuz hastanın altısında kriptokok infeksiyonunu ilk fırsatçı infeksiyon olarak tanımlamışlardır. Burada sunulan hasta da kriptokok menenjiti ilk AIDS göstergesi hastalık olarak saptanmıştır.

AIDS ile ilişkili kriptokok infeksiyonları genellikle CD₄(+) T lenfosit sayısı 100 hücre/mm³'ün altına düştüğünde görülür (1). Çeşitli yaynlarda ortalama CD₄(+) T lenfosit sayısı 10 hücre/mm³ (3), <50 hücre/mm³ (2, 4) ve 70 hücre/mm³ (5) olarak bildirilmiştir. Türkiye'den bir yayında ise bir hasta CD₄(+) T lenfosit sayısı 129 hücre/mm³ olarak bildirilmiştir (6). Bu yayında sunulan olguda ise 89 hücre/mm³ olarak saptanmıştır.

Santral sinir sistemi (SSS) kriptokokkozu akut veya sinsi başlayabilir. AIDS hastalarında akut bulgular daha sık görülmektedir. Hastalar ilk görüldüğünde semptomlar minimal olabilir. Eğer kranial sistem tutulumu varsa buna ait belirtiler (görme kaybı, diplopi vb) görülebilir. Ense sertliği minimaldir veya hiç görülmeyebilir (1). Baş ağrısı, mental bozukluk ve menenjismus tipik bulgulardır. Olguların 1/3'ünde papil ödemi görülebilir (1). Burada sunulan hasta da bilateral papil ödemi saptanmıştır.

AIDS gibi bağışıklılığı ileri derecede baskılanmış hastalar dışında kriptokok menenjitinde mutlaka BOS anomalileri olmaktadır. BOS basıncı artmış, protein artmış ve glikoz azalmıştır. Başta lökosit sayısı 20 hücre/mm³'ün üzerindedir ve lenfosit hakimiyeti vardır. AIDS hastalarında BOS bulguları minimaldir veya yoktur (1). Bu yayında sunulan olguda ise ağır bir immun yetmezlik olmasına rağmen BOS bulgularında anormallikler saptanmıştır. HIV infeksiyonunda, diğer immun yetmezlikli hasta populasyonuna göre, BOS'da organizma sayısı ve kriptokok antijen düzeyi önemli derecede daha yüksek olup antijen düzeyi ağır hastalarda 1:1024 titresini aşar. Yine çini mürekkebi preparatlari da genellikle pozitiftir (7). Olguların %25-50'sinde çini

mürekkebi preparatlarında etken görülebilmektedir. Tanı için bu preparatlarda *C. neoformans*'ın gösterilmesi ve/veya organizmanın kültürde üretilmesi yeterlidir (1). Bir çalışmada hastaların %85'inde çini mürekkebi preparatında, %87'sinde kültürde ve %92'sinde antijen testinde pozitiflik saptanmıştır (5). Aynı dönemde ait kan kültürlerinde ise %9 hastada pozitiftir (1).

Serebral radyolojik tetkikleri yapılan 157 hastada en sık atrofi (%19), fokal lezyonlar (%10), beyaz cevher lezyonları (%3) ve meninjiyal tutulum (%3) bildirilmiştir. Fokal lezyonları olan 3 olguda ise hafif derecede ventriküler genişleme saptanmış; ancak obstrüktif hidrosefaliye ait bir bulgu görülmemiştir (8). Bu yayında sunulan hasta da komünike hidrosefali saptanmıştır.

BOS açılış basıncı >250 mm H₂O olan hastalarda büyük hacimlerde BOS drenajı yapılması önerilmektedir. Kriptokok menenjiti tanısı aldıktan sonra hiçbir antifungal ve antiretroviral sağaltım verilmeyen 89 hastada tanınan sonra yaşam ortalama 14 gün olarak bildirilmiştir. Hastaların %22'si 30 günden uzun yaşamıştır (5).

Altı hafta süre ile 0,3 mg/kg amfoterisin B + 150 mg/kg flusitozin etkili bir rejim olarak bildirilmiştir. Flusitozin kullanılmadığı durumlarda 0,5–0,7 mg/kg amfoterisin B en az 10 hafta süreyle önerilmektedir (1).

Meninks tutuluşu olan 7 hastaya 3 mg/kg lipozomal amfoterisin B 3-6 hafta verildiğinde içinde yanıt aldığı bildirilmiştir (2). Altı hafta süreyle 5 mg/kg amfoterisin B lipit kompleks (ABLC) verilen 21 hastanın 18'inde (%86) semptom ve bulguların kaybolduğu bildirilmiştir (4). Tedavinin peş peşe iki kültür negatifleşene veya 4 hafta süreyle birer hafta arayla alınan kültürler negatifleşene dek sürdürülmesi önerilmektedir (1, 2). BOS çini mürekkebi preparatının pozitif olması, vizüel bozukluk olması, yaşın 35'in altında olması ve önceden zidovudin kullanılmamış olması tedavi başarısızlığının prediktif faktörleri olarak saptanmıştır (4). Letarji, BOS antijen titresinin > 1:1024 olması, kan kültürü pozitifiği ve hiponatremi erken ölümle ilişkili bulunmuştur (4, 5). Erken dönemdeki ölümler serebral ödeme bağlanmıştır (1). BOS glukoz düzeyinin <2,

mmol/L olması ise >14 gün yaşamlı ilişkili bulunmuştur (5).

İdame sağaltımı almayanlarda %25-60 relaps bildirilmektedir (3). AIDS'lı hastalarda kriptokok infeksiyonu eradike edilemeyeceği için idame sağaltımı gereklidir ve sağaltım ile infeksiyon sessiz tutulabilir (2). Baskılanma sağaltımı sırasında serum antijen düzeylerinde yükselme olması infeksiyonun progresyonunu gösterir (7). İdame sağaltımı olarak 200 mg/gün flukonazal alanların %4'ünde, 200 mg/gün itrakonazol olanların %23'ünde kültür pozitifliği ile ispatlanmış relaps bildirilmiştir (3). Hastalar asemptomatik bile olsalar birkaç aylık aralarla bir yıl süreyle izlenmelidir. SSS kriptokokkozunda BOS'a ilaveten idrar ve balgamda da organizma saptanabileceği için bu materyaller de nüks açısından incelenmelidir (1).

KAYNAKLAR

1. Diamond RD. Cryptococcus neoformans. Mendell, Bennet, Dolin eds: Principle and Practice of Infectious Diseases. 5th ed. Philadelphia : Churchill Livingstone; 2000: 2707-2718.
2. Viviani MA, Rizzardini G, Tortorano AM, Fasan M, Capetti A et al. Lipid-based amphotericin B in the treatment of Cryptococcosis. Infection 1994; 22: 137-142.
3. Saag MS, Cloud GA, Graybill JR, Sobel JD, Tuazon CU et al. A comparison of itraconazole versus fluconazole as maintenance therapy for AIDS-associated cryptococcal meningitis. Clin Infect Dis 1999; 28: 291-296.
4. Sharkey PK, Graybill JR, Johnson ES, Hausrath SG, Pollard RB et al. Amphotericin B lipid complex compared with amphotericin B in the treatment of cryptococcal meningitis in patients with AIDS. Clin Infect Dis 1996; 22: 315-321.
5. Heyderman RS, Gangaidzo IT, Hakim JG, Mielke J, Taziwa A et al. Cryptococcal meningitis in Human Immunodeficiency Virus-infected patients in Harare, Zimbabwe. Clin Infect Dis 1998; 26: 284-289.
6. Erbay A, Baykam N, Çolpan A, Sayın S, Dokuzoguz B. AIDS olgusunda Cryptococcus neoformans infeksiyonu. HIV AIDS Tip Dergisi 2000; 3: 72-76.
7. Walsh TJ, Chanock SJ. İnvaziv Fungal İnfeksiyonların Tanısı: Kültür Dış Sistemlerde Gelişmeler. Remington, Swartz Ed. (Yayına hazırlayan: Ünal S) İnfeksiyon Hastalıklarında Güncel Klinik Yaklaşımlar. Bonus Ltd. Şti. 105-166.
8. Graybill JR, Sobel J, Saag M, van Der Horst C, Powderly W et al. Diagnosis and management of increased intracranial pressure in patients with AIDS and cryptococcal meningitis. Clin Infect Dis 2000; 30: 47-54.