

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. Niyazi 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. Aysen BAYKARA
Dr. İlgül ZEREN BİLGİN
Dr. Ahmet BÖLÜKBAŞI
Dr. Şükrü CANGAR
Dr. Murat CELİLOĞLU
Dr. N. Ali COŞKUN
Dr. Seçkin ÇAĞIRGAN
Dr. Mehmet ÇELEBİSOY
Dr. Ahmet ÇELİK
Dr. Ahmet ÇOKER
Dr. Canan ÇOKER

Dr. Çetin DİNÇER
Dr. Ayhan EĞİLMEZ
Dr. Zahide ELAR
Dr. Yakup ERATA
Dr. Fusun ERCİYAS
Dr. Serpil ERERMİŞ
Dr. Oktay ERGENE
Dr. Mehmet H. ERGÜN
Dr. Biltan ERSÖZ
Dr. Adil ESEN
Dr. Hüdayi GENÇ
Dr. Erdem GÖKER
Dr. Yiğit GÖKTAY
Dr. Metin GÖRGÜ
Dr. Zeynep GÜLAY
Dr. Ali GÜRBÜZ
Dr. Alev GÜRGEN
Dr. İzge GÜNAL
Dr. Gürhan GÜNAYDIN
Dr. Rezzan GÜNAYDIN
Dr. Mehmet HACIYANLI
Dr. Sertaç İŞLEKEL
Dr. İsmail İTİL
Dr. Yasemin KABASAKAL
Dr. Murat KAPKAÇ
Dr. Sinan KARA
Dr. Nagehan KARAHAN
Dr. Hüseyin KATILMIŞ
Dr. Kaan KATIRCIOĞLU
Dr. Münir KINAY
Dr. 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. Aydın ÖZSARAR
Dr. Sülen SARIOĞLU
Dr. Nejat SARIOSMANOĞLU
Dr. Tuncay SOYAK
Dr. Ferit SOYLU
Dr. Tuğrul TANSUĞ
Dr. Ercüment TARCAN
Dr. Fatma TATAR
Dr. Şevket TEKTAŞ
Dr. Mine TUNAKAN
Dr. Mehmet TUNCA
Dr. Metin TÜRKER
Dr. Mehmet TÜZÜN
Dr. Eyüp Sabri UÇAN
Dr. M. Zafer UĞUZ
Dr. Engin ULUÇ
Dr. Recep Gür USTAOĞLU
Dr. Belkıs 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,
İsmail ÖZDEMİR
Dernek Başkanı

Sorumlu Müdür

Dr. Atilla ÇÖKMEZ

Yönetim Yeri

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

3 AYDA BİR
OLMAK ÜZERE
YILDA 4 SAYI
YAYINLANIR

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

YAZARLARIN DİKKATİNE

1. İzmir Atatürk Eğitim Hastanesi Tıp Dergisi, İDH'ne Yardım ve İlmî Araştırmaları Teşvik Derneği'nin süreli yayın organıdır. Dergide: Temel ya da uygulama-malı tıp dallarında, deneysel ve klinik araştırma, olgu sunumu, editöre mektuplar ve konu hakkında deneyim sahibi yazarlarca hazırlanmış derlemeler yayınlanır.
2. Metin uzunluğu kaynaklar dahil, deneysel ve klinik araştırmalar için 10, olgu sunumları için 8, derlemeler için 12, editöre mektup için 1 sayfayı geçmemelidir.
3. Metin, A4 kağıda kenarlarından 2.5 cm boşluk bırakılarak Microsoft Word ile 12 punto ve 1.5 satır aralıklı olarak yazılmalı, şema, fotoğraf, tablo ve şekiller dahil olmak üzere bir asıl, iki fotokopi olarak üç kopya halinde yazının bulunduğu 3.5 inçlik bir disket ile birlikte gönderilmelidir. Disketin üzerinde makalenin, yazarın, dosyanın adı bulunmalıdır.
4. Makalenin ilk sayfası kapak sayfası şeklinde düzenlenmeli, bu sayfaya en üstte büyük harflerle makalenin başlığı, onun altına parantez içinde küçük harflerle makalenin İngilizce adı, daha aşağıya çalışmayı yapanların ad ve soyadları ile halen görevli oldukları ve çalışmayı hazırladıkları yer yazılmalıdır. Yazar sayısı altıyı geçmemelidir. Makalenin başlığı metindeki bilginin özelliklerini tanıtıcı nitelikte ve kısa olmalıdır. Çalışmayı yapanların ad ve soyadları, doktor ünvanı ile yazılmalı ve aşağıdaki açıklamalarda akademik ünvan ve görevleri belirtilmelidir. Sayfanın en altında dergiyle yazar arasındaki haberleşmede kullanılacak adres (varsa cep tel. ve e-mail) yer almalıdır. Makale: Yukarıda özellikleri belirtilen kapak sayfası yazıldıktan sonra, ikinci sayfadan başlanarak kesintisiz olarak özet, İngilizce özet, giriş ve amaç, gereç ve yöntem, bulgular, tartışma ve kaynaklar olmak üzere yedi bölüm halinde yazılmalıdır.
5. **Özet:** Biri Türkçe, diğeri İngilizce olmak üzere 150 kelimeyi geçmeyecek şekilde yazılmalıdır. Çalışmanın amacı, kullanılan gereç ve yöntemler, önemli bulgular ile sonuç belirtilmelidir. Türkçe 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 yazılarda yazı planı: başlık sayfasının arkasından Türkçe özet, İngilizce Özet, giriş ve amaç, olgu özeti, tartışma ve kaynaklar şeklinde olmalıdır.

10. **Tartışma:** Bulgular başka araştırmacıların 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 kalem ile sıraları ve yazının başlığı yazılarak gönderilmelidir. Resim alt yazıları ayrı bir sayfaya yazılarak metne eklenmelidir. Mikroskopik resimlerde büyütme oranı ve kullanılan boyama tekniği açık şekilde belirtilmelidir. Klişesi yapılacak grafik, şema ve kimyasal formül gibi şekillerin çini mürekkebi ile aydinger veya beyaz resim kağıdına çizilmiş, fotoğrafların parlak kağıda kontrastlı olarak basılmış olmaları gerekir. Renkli resim ve şekiller masrafi yazar tarafından ödenmek şartı ile basılabilir.
12. **Kaynaklar:** Metinde geçiş sırasına göre numaralandırılmalı ve her cümlemin sonunda parantez içerisinde belirtilmelidir. Metinde numarası geçmeyen kaynak yazılmamalıdır. Yazar sayısı beşten fazla olan makalelerde, ilk beş yazarın adından sonra İngilizce 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 belirtilmedikçe ilk isim ile yapılacaktır. Yazıların dergiye sunulduğu sırasında haberleşmeden sorumlu yazar; ayrı baskı talebini yazının sadece dergimize gönderilmiş olduğunu ve tüm yazarların yazıya ilişkin onayının bulunduğunu belirten kısa bir yazıyı da göndermelidir.

15. Yazıların gönderileceği adres:

Dr. Atilla ÇÖKMEZ

Tıp Dergisi Editörlüğü

İzmir Devlet Hastanesi'ne Yardım ve İlmî

Araştırmaları Teşvik Derneği

Basın Sitesi 35360, İZMİR

Tel: 0 232 244 56 24

e-mail: dergi@iaeh.gov.tr

İÇİNDEKİLER (Contents)

DERLEME

Arteriyel Kollateral Sisteme Genel Bir Bakış

An Overlook to the Arterial Collateral System

Haydar YAŞA, Ali GÜRBÜZ..... 51

Kırım-Kongo Kanamalı Ateşi

Crimean Congo Hemorrhagic Fever

Serap URAL, Nejat Ali COŞKUN..... 59

KLİNİK ÇALIŞMA

Preeklampitik Hastalarda Magnezyum Sülfat Kullanımının Perinatal Sonuçlara Etkisi

Consequences of magnesium sulfate treatment in preeclamptic women on perinatal results

Mekin SEZİK, Okan ÖZKAYA, Hakan KAYA, Hülya Toyran SEZİK, Elif Gül YAPAR EYİ 65

Obez Kadınlarda Fibrinojen ve Antitrombin III Düzeyleri

Fibrinogen and Antithrombin III Levels in Obese Women

Hülya ERGÜL KAZIL, Banu ASLAN ŞENTÜRK, Pelin TÜTÜNCÜOĞLU, Füsun ÜSTÜNER..... 71

III. Trimester Preeklampitik Gebelerde Kalsiyum Metabolizması

The Calcium Metabolism of Preeclamptic Women in the Third Trimester

Ferit SOYLU, Ersöz İNCE, Levent ERKAN, Esra ŞENTÜRK, Fatih TUNCEL, Cenk GEZER..... 77

Hepatit B Virus (HBV) Serolojisinde Salt Antihbc Pozitifliğinin Okült HBV

İnfeksiyonu Yönünden Önemi

The Importance of Antihbc Positivity for Occult Hepatitis B Virus (Hbv) Infection in Hbv Serology

Aslı Gamze ŞENER, İlhan AFŞAR, Sevin KIRDAR, Nükhet KURULTAY 81

40 Yaş ve Daha Genç Hastalardaki Kolorektal Kanseler: Özellikleri ve

Cerrahi Tedavi Sonuçları

Colorectal cancers in patients 40 years of age and younger: characteristics and outcomes of surgical treatment

Mustafa PEŞKERSOY, Mehmet Ali ÖNAL, Haluk Recai ÜNALP, Turgut ÖZZEYBEK, Ahmet ER, Atila GÜRSEL 85

Stafilokokların Ayrımında Kullanılan Koagülaz (Tüpte ve Lamda), Lateks Aglutinasyon ve Deoksiribonükleaz Testlerinin Karşılaştırılması

Comparison of Coagulase (Slide and Tube), Latex Agglutination and Deoxyribonuclease

Tests in Using for Differentiation of Staphylococcus

İsmail AYDIN, Aslı Gamze ŞENER, İlhan AFŞAR, Nükhet Kurultay, Metin TÜRKER 93

İÇİNDEKİLER (Contents)

OLGU SUNUMU

Çocukluk Yaş Grubunda Otoimmün Poliglandüler Sendromlar (OPS): Tip I ve Tip III C OPS'li İki Olgu

Polyglandular Autoimmune Syndrome (PAS) in Childhood: Case Report of Type I and III C Forms

Ceyhun DİZDARER, Sema KALKAN, Irmak İPEK, Tuğrul OZCAN, Gökmen BİLGİLİ, Suna ASILSOY

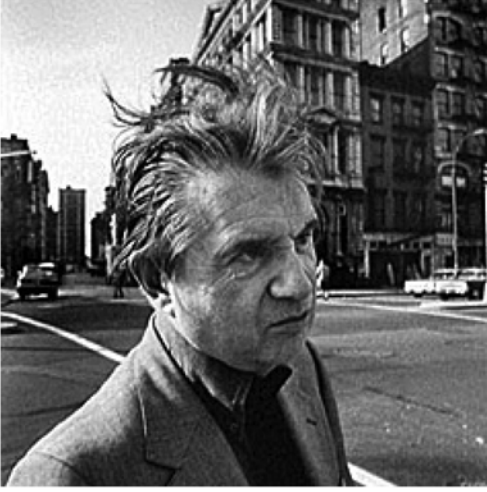
99

Saint's Triad and Jejunal Diverticula: Report of a Case

Saint Triadi ve Jejunal Divertikül: Olgu Sunumu

İsmail YAMAN, Hayrullah DERİCİ, Okay NAZLI, Tuğrul TANSUĞ, Ali Serdar İŞGÜDER, Ali Doğan BOZDAĞ

105



Francis Bacon



Man with dog

KAPAK RESMİ

Man with Dog

1953 ; Oil on canvas, 152.1 x 116.8 cm (59 7/8 x 46 in); Albright-Knox Art Gallery, Buffalo

Francis Bacon (d:1909 – ö:1992) 1909'da Dublin'de dünyaya geldi. 4 yaşında babasının görevi dolayısıyla Londra'ya taşınan Bacon'un, astım yüzünden okul hayatı çok düzenli geçmedi. 16 yaşında baba ocağından ayrılan Bacon, önce Londra'da bulunduğu geçici işlerle hayatını kazandı. Daha sonra Berlin'de iki yıl kalan ressam, dekoratör olarak iş bulduğu Paris'e taşındı. 1919'da Londra'ya dönerek mobilya ve halı desinatörlüğü yapmak üzere bir atölye açtı. Bacon kendi kendini yetiştirmişti. 1931 yılından itibaren de kendini tümüyle resme verdi. Bu esnada geçimini rulet oynayarak sağlıyordu. Bacon 2. dünya savaşı sıralarında, o tarihe kadar yaptığı tabloların hemen hemen hepsini tahrip etti. 1944 yılında yeniden resim sanatına dönen Bacon, aynı yıl içinde birdenbire ünlenmesini sağlayan **Çarmıha Gerilen İsa'nın Ayağı Dibiindeki Figürler İçin Üç Çalışma** adlı triptikonu tamamladı. Savaştan sonraki yıllarda alkolik olan Bacon, konularına derinlemesine inebilmek için çoğu zaman resim dizinleri üzerinde çalışıyordu. Başlar adlı dizininin bir resminde sinemanın öncülerine duyduğu hayranlığı tuvale aktardı. 1960'dan itibaren daha çok kendi hayatından konular seçmeye başladı. Sık sık fotoğraflara bakarak arkadaşlarının portrelerini yapıyordu. Tabloları zamanla saldırganlıklarını yitirmekle beraber, yine de çoğu zaman bir oda içinde yapayalnız insan figürlerini içerirler. 1971'de hayat arkadaşı George Dyer öldükten sonra Bacon birkaç tablosunda onun ölümünü canlandırdı. Kara Triptikon denilen resimlerde Dyer karanlık bir kapı aralığında görülmektedir. Yıllar içinde ölüm konusunu irdeleyişi daha da belirgin, direkt bir biçim aldı. 70'li yılların sona ermesiyle Bacon'un önceki portrelerinde görülen deformasyonlar kaybolup, yerlerini yüz hatlarını daha yumuşak gösteren diyagonal taramalara bıraktılar. Sanatçı 1992'de Madrid'de 82 yaşında öldü.



Francisco de Goya



Portrait of Mariana Waldstein

KAPAK RESMİ

Portrait of Mariana Waldstein

Oil on canvas , 142 x 97 cm (56 x 38 1/4"); Musee du Louvre, Paris

Francisco de Goya (d:1746 - ö:1828) Aragon bölgesinin küçük bir kasabasında 30 Mart 1746 günü dünyaya gelen Goya'nın babası resim ve oymacılıkla hayatını kazanırdı, annesi ise Aragonlu küçük soylu bir aileden geliyordu. Goya, 14 yaşlarındayken resme olan merakı ve yatkınlığı sonucu yerel bir sanatçı olan José Luzan'ın yanına çırac olarak verildi ve bu ilk ustanın stüdyosunda dört sene geçirdi. 1763 senesinde Madrid'e gitti ve çalışmalarıyla çok arzu ettiği San Fernando Akademisi'nin ödülünü kazanamasa da orada bir başka Aragon'lu ressam Francisco Bayeu'nun dikkatini çekmeyi başardı. Daha sonra kız kardeşini eş olarak aldığı Bayeu ile aralarındaki etkileşim Goya'nın erken sanatı üzerinde büyük tesire yol açtığı gibi, kendisine kimi sanat toplantılarına katılma ve yeni bir çevre edinme şansı sağladı. Rococo ekolünün baskın olduğu bu sanatsal ortamdan sonra, 1771 senesinde görgüsünü arttırmak için gittiği İtalya'da yaklaşık bir yıl kadar bulundu, bu arada Parma Akademisi'nin düzenlediği yarışmayı kazanarak şöhretini arttırdı. İspanya'ya dönüşünde artık ünlü ve bilinen bir ressamdı. Bazı manastırların fresko çalışmalarından sonra, artık kendisinden bir asır evvel yaşamış Velazquez'den bu yana en muhteşem eserleri yaratacak sanatsal olgunluğuna ulaşmıştı Goya. 1786'da, kırk yaşında iken Kral III. Charles'ın emrine girdi ve bir süre sonra imparatorluğun baş ressamı ünvanını taşımaya başladı. Güney İspanya'ya gezmeye gittiği 1792 senesi Goya'nın hayatında bir milat oluşturur. Bu yolculuk sırasında ardı ardına geçirdiği ciddi hastalıklar aşkın ortaya çıkmasının yarattığı skandal ve ardından Napoleon komutasındaki Fransız askerlerinin İspanya'yı işgal etmesi sonucu yeni ruhsal travmalar geçirdi. 1815 yılında Goya kendisini toplum hayatından hemen hemen soyutlanmış gibiydi, artık yalnızca arkadaşları ve kendisi için resim yapıyordu. Toplumdan ve tüm insanlardan kaçmak, herkesten ve her şeyden olabildiğince uzak yaşamak için yaşamında radikal bir değişikliğe gitti. Uzun zamandır birlikte olduğu Leocadia Weiss ile beraber Madrid'in dışındaki kırsal bir bölgede, sade, dikdörtgen biçimli iki katlı basit bir eve yerleşti. Ev başka insanlar tarafından çoktan beridir "Quinta del sordo", yani "Sağır Adamın Köy Evi" olarak adlandırılıyordu, çünkü evin Goya'dan önceki sahibi de sağırdı. Burada yaşamayı sürdürmeye başlaması Goya üzerinde asla iyileştirici bir tesir yapmadı. Goya "Quinta del sordo" 'nun alçı duvarlarını o güne (ve belki de bugüne) dek yaratılan en rahatsız edici, en yoğun, en dehşetli resimlerle süslemeye başladı. "Kara Tablolar" olarak anılan bu eserler Goya'nın sanatında eriştiği doruk noktalarıdır. Siyah, gri ve kahverenginin ağırlıklı kullanıldığı bu karanlık eserlerin hiç birisine isim vermedi, zaten evinin duvarlarına yaptığı bu resimler herhangi bir ticari amaç güdemezdi. Kara Tablolar, daha sonra kimi sanat tarihçileri tarafından müştereken isimlendirildi. Ölümünden çok sonra, 19. yüzyılın sonlarında "Sağır Adamın Köy Evi"nin duvarları yetkililerce sökülerek Madrid'deki del Prado Müzesi'ne götürüldü ve bu resimler plasterlerle özel bir teknik uygulanarak tuallere (canvas) geçirildi. 1824 senesinde sağlık sorunlarını bahane ederek Kral VII. Charles'dan aldığı izinle Fransa'ya, Bordeaux'ya yerleşti, iki sene sonra kısa bir ziyaret için uğradığı Madrid'te İmparatorun baş ressamı ünvanını bıraktığı bildirdi. 16 Nisan 1828 tarihinde Bordeaux'da hayata veda eden Francisco de Goya'nın sanatsal çizgisini takip eden çıkmadı, ancak sonraki yüzyılda pek çok sanatçı, özellikle Picasso kendisinden ilham aldığı itiraf etti.

Haydar YAŞA
Ali GÜRBÜZ

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

ARTERİYEL KOLLATERAL SİSTEME GENEL BİR BAKIŞ

An Overlook to the Arterial Collateral System

Anahtar Sözcükler:

Arter, kollateral, topografik
anatomî

Key Words:

Artery, collateral,
topographical anatomy

ÖZET

Aterosklerotik kalp ve damar hastalıkları mortalite ve morbiditenin en önemli nedenlerinin başında gelmektedir. Aterosklerotik kalp ve damar hastalıkları tedavisinde son yıllarda gelişen ve geliştirilmekte olan cerrahi ve medikal tedavi yöntemlerinin yanı sıra vücudun en önemli savunma mekanizmalarından biri olan arteriyel kollateral sistemi devreye girmektedir. Arteriyel kollateraller sisteminin iyi bilinmesinin bu konudaki ilerlemeleri hızlandırmada son derece önemli yararlar sağlayacağını düşünmekteyiz. Bu nedenle arteriyel kollateral sistemini bir bütün olarak sunmayı uygun bulduk. Tüm arteriyel kollateral sistemini topografik anatomiye göre beş bölüme ayırdık; toraks arteriyel kollateral sistemi, üst ekstremité arteriyel kollateral sistemi, serebral arteriyel kollateral sistemi, abdominal arteriyel kollateral sistemi, alt ekstremité arteriyel kollateral sistemi.

SUMMARY

Atherosclerotic cardiac and vascular diseases are of the leading causes for mortality and morbidity. As well as the surgical and medical therapy modalities for atherosclerotic cardiac and vascular diseases which have been improved in the recent years, the arterial collateral system becomes the part of the body's defence mechanism. We considered presenting the topic as a whole because we think that learning the arterial collateral system accelerates the improvements in this topic. We divided the whole arterial collateral systems into five groups according to topographical anatomy; thorax arterial collateral system, upper extremity arterial collateral system, cerebral arterial collateral system, abdominal arterial collateral system, lower extremity arterial collateral system.

GİRİŞ

Aterosklerotik kalp-damar hastalıkları günümüzde mortalite ve morbiditenin önemli nedenlerinden olup, sosyoekonomik gelişme ile beraber yaşam koşullarının ve buna bağlı olarak beslenme şeklinin değişmesi, sedanter yaşam, uzun yaş, tütün ve benzeri maddelerin kullanımı gibi nedenlerle önemi her geçen gün artmaktadır. Son yıllarda gelişmiş ülkelerde bu öneminden dolayı en çok araştırılan konuların başında gelmektedir. Özellikle son dönemde arteriogeneze ve angiogeneze ile ilgili ve de ayrıca kök hücre gelişimi nedeniyle arteriyel

Yazışma adresi: Haydar YAŞA

220 sok No: 1 Daire 2, Basın Sitesi – Hatay - İzmir
e-mail : hyasa20@hotmail.com
Tel : 0232 2432537
Mobil : 0532 550 47 03 / 0505 220 42 08
Fax : 0232 243 48 48

kollateral sistemin son derece önemli bir konu olacağını düşünmekteyiz. Bu derlemede arteriyel kollateral sisteminin bir bütün olarak sunulması amaçlanmıştır. Kardiyak arteriyel kollateral sistemi ayrı olarak incelenmiş ve önemi nedeniyle ayrı bir başlık halinde verilmeye çalışılmıştır.

Arteriyel kollateral sistemi topografik anatomiye göre beş grupta incelenmiştir.

1. Grup: Toraks arteriyel kollateral sistemi
2. Grup: Üst ekstremitte arteriyel kollateral sistemi
3. Grup: Serebral arteriyel kollateral sistemi
4. Grup: Abdominal arteriyel kollateral sistemi
5. Grup: Alt ekstremitte arteriyel kollateral sistemi

1. Grup: Toraks arteriyel kollateral sistemi

1. A. torasika interna ve interkostal arterler
2. Paraskapular anastomozlar
3. Spinal dolaşım.

Aort koarktasyonunda, Takayasu hastalığında, Fallot tetralojisinde, sifilitik aortit, A. subklavia başlangıç darlıklarında, jeneralize aterosklerozda benzeri kollateraller gelişebilir.

A. torasika interna iki dala ayrılır. Bunlar A. musculophrenika ve A. epigastrika superior'dur. A. torasika interna ve A. musculophrenika bütün interkostal aralıklara A. interkostalis anterior dallarını verir. Anterior interkostal arterler posterior interkostal arterler ile ağız ağıza anastomozlar yaparlar. Ayrıca Trunkus kostoservikalis, Trunkus tiroservikalis ve A. subskapularis dallarından da bu anastomozlara katılım olabilir ^{1,2}(Şekil 1).

2. Grup: Üst ekstremitte arteriyel kollateral sistemi

A. axillaris'in dalı olan A. torasika suprema 1. ve 2. interkostal aralıkları besler ve interkostal arterlerle anastomoz yapar. A. subskapularis'in dalı olan A. circumflexa skapula A. suprascapularis ile anastomozlarını skapulanın arkasında yaparlar. Skapulanın etrafındaki arter anastomozu son derece önemlidir. A. circumflexa skapula, A. subklaviyanın birinci parçasından çıkan Trunkus tiroservikalisin iki dalıyla birden anastomoz yapar. Bunlardan biri A. supra-

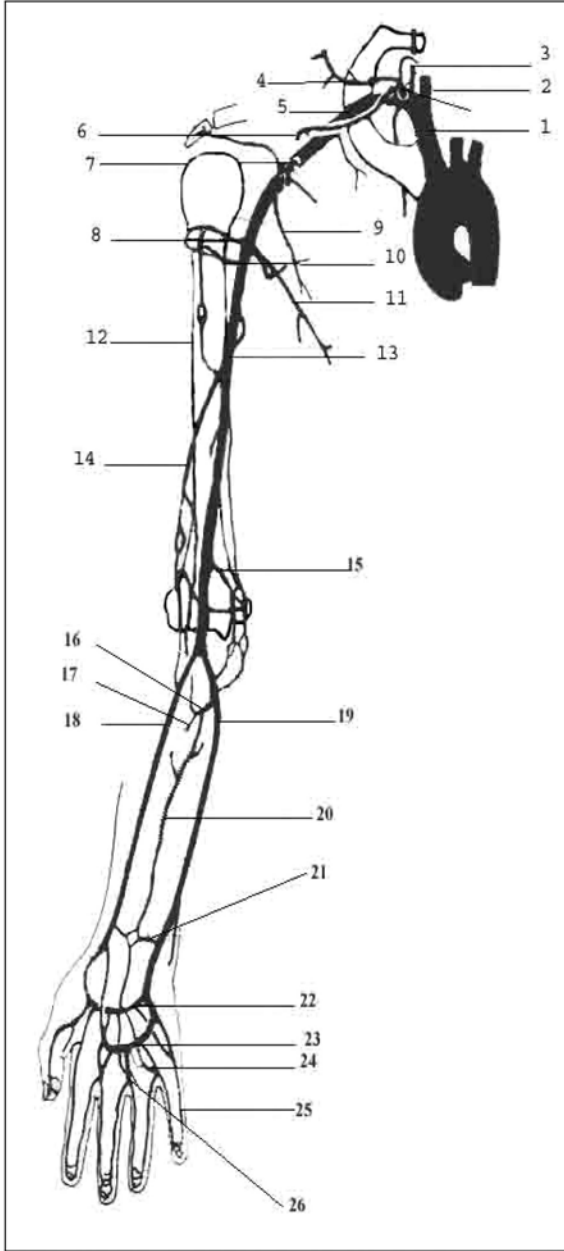
skapularis, diğeri ise skapula iç kenarı boyunca aşağı inen ve interkostallerle anastomoz yapan A. transversa kolli'dir. Bu anastomoz sayesinde A. subklavia veya A. axillaris oklüde olduğunda üst ekstremitte kan akımı sağlanabilir. A. brachialis'in dallarından Rami descendens, A. recurrens radialis ve A. recurrens interossea ile yukarıya doğru giden bir dalı da A. circumflexa humeri posterior ile anastomoz yapar. A. kollateralis ulnaris superior kolun orta kısmında A. recurrens ulnaris posterior ve A. kollateralis ulnaris inferior ile anastomoz yapar. Rete articulare kubiti, A. profunda brachii ve A. kollateralis ulnaris superior vasıtasıyla A. brachialis distal oklüzyonlarında A. radialis ve A. ulnaris'e kan akımı sağlar. A. radialis'in, A. profunda brachii ve ramus karpeus dorsalis dalı ile A. ulnarisin aynı adlı dalı ile anastomoz yapar buna A. interossea anterior da karışarak rete karpi dorsalis yaparlar. A. interossea kommunisin dalı olan A. recurrens interossea (ulnar) A. profunda brachii ile anastomoz yaparlar. R. palmaris profundus (ulnar arter) A. radialis ile birleşerek Arkus palmaris profundus yaparlar. Arkus palmaris superficialis daha geniş bir kollateral ağdır ³ (Şekil 2).

3. Grup: Serebral arteriyel kollateral sistemi

Sağ ve sol A. karotis kommunis, A. karotis eksterna ve A. karotis interna diye iki dala ayrılmaktadır. Sağ ve sol A. karotis interna'lar Willis poligonu ile son derece önemli bir serebral kollateral ağ sistemini oluşturmaktadır. Ayrıca A. karotis eksterna ve interna arasında, A. karotis eksterna'nın; A. maxillaris, A. temporalis superfisialis, A. fasialis, A. ophtalmica ve A. facialis arasında sayısız anastomozlar ve kollateraller vardır. Ayrıca karşı A. karotis eksterna ile de sayısız kollateraller mevcuttur ^{4,5} (Şekil 3).

4. Grup: Batın arteriyel kollateral sistemi

Aorta abdominalisin pariyetal dallarından olan A. lumbalis, A. epigastrika inferior ile anastomoz yapar. A. sacralis mediana aorta bifurkasyonun arka ortasından geçer. A. sacralis lateralis ile anastomozlar yapar. A. iliaca internanın dalı olan A. obturatoria'nın uç dallarından ramus pubikus A. mesenterica inferior ile geniş anastomozlar yapabilir. Buna A.



- 1) Truncus brachiocephalicus,
- 2) A. carotis communis,
- 3) Truncus thyrocervicalis,
- 4) A. transversa colli,
- 5) A. subclavia,
- 6) A. suprascapularis,
- 7) A. thoracoacromialis,
- 8) A. circumflexia humeri posterior,
- 9) A. thorasica lateralis,
- 10) A. circumfleksia humeri anterior,
- 11) A. Subscabularis,
- 12) R. deltoideus a. profunda brachii,
- 13) A. Brachialis,
- 14) A. profunda brachii,
- 15) A. Collateralis Ulnaris İnferior,
- 16) A. İnterossea Communis,
- 17) A. İnterossea Posterior,
- 18) A. Radialis,
- 19) A. Ulnaris,
- 20) A. İnterossea Anterior,
- 21) Ramus Carpeus Palmaris,
- 22) Arcus Palmaris Profundus,
- 23) Aa. Metacarpa Palmaris,
- 24) Aa. Digitalis Palmares Communis,
- 25) Aa. Digitalis Palmaris Propriae

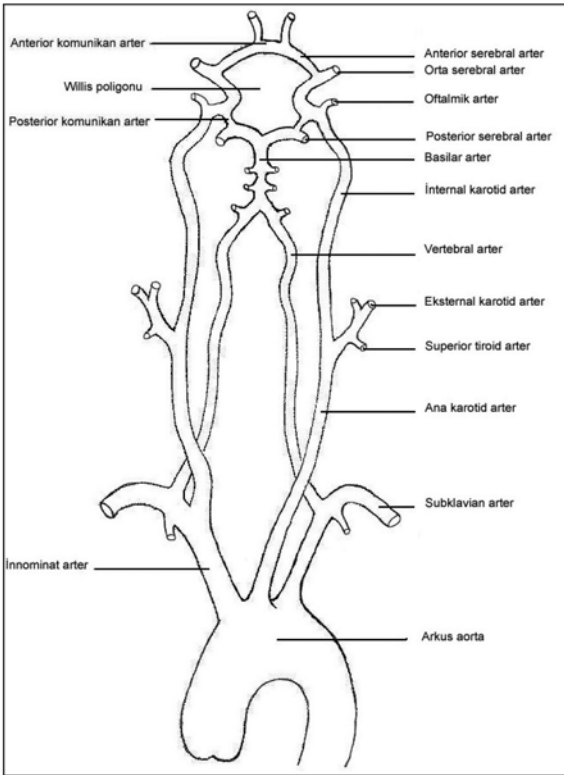
Şekil 2. Üst ekstremitte arteriyel kollateral sistemi.

5. Grup: Alt ekstremitte arteriyel kollateral sistemi

Uyluğun üstünde gluteal bölgenin hemen altında; A. glutea inferior, A. sirkumflexa femoralis medialis ve I. ramus medialis arasında önemli bir anastomoz vardır. Buna 'çapraz anastomoz' denir. Bu anastomoz A. iliaca interna ve externa'yı birbirine bağlar. Eğer A. femoralis, A. profunda femoris üstünde oklüde olursa alt ekstremitte bu çapraz anastomoz

sayesinde perfüze olabilir. A. poplitealis dallarından olan A. suralis superficialis, A. suralis, A. genus superior medialis ve lateralis, A. genus media, A. genus inferior medialis ve lateralis diz eklemi çevresini saran 'Rete articulare genus' denilen diz anastomozunu yaparlar. Ayrıca bu anastomozu A. sirkumflexa lateralis'in Rami descendens'i, A. femoralis A. genus descendensi, A. sirkumflexa

fibularis ve A. recurrens tibialis anterior ve posterior da katılırlar. Aa.percuata. A. arcuata ile anastomoz yaparken ayrıca ayak bileğinin arka tarafındaki bir dalı da A. tibialis posterior ile anastomoz yapmaktadır. A. nutricia tibia (vücudun en büyük kemik arteridir) A. kalkanei mediale, Aa.maleolaris medialis ve lateralis ayak bileği anastomozuna katılır. Arkus plantaris A. plantaris profundus ve 4 adet Aa. metatarsa plantaris'ten oluşur. A. tibialis anterior dallarından olan A. rekurentis tibialis ant. ve post. diz anastomozuna katılır^{7,8}.

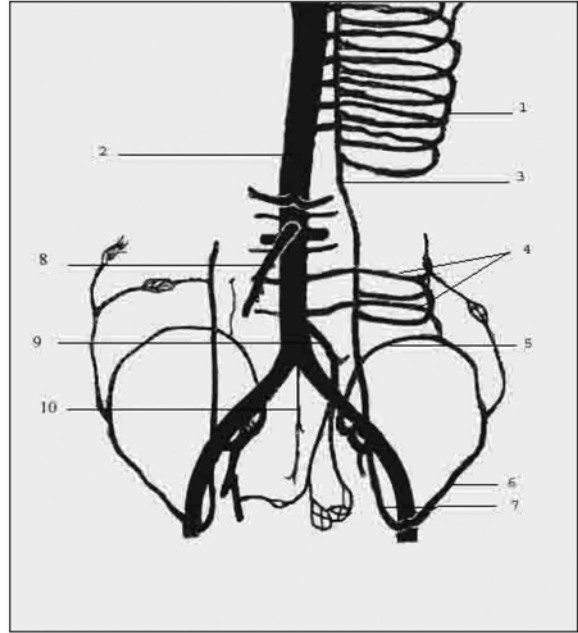


Şekil 3. Serebral arteriyel kollateral sistem

Kalbin kollateral sistemi

İki grup altında incelemek mümkündür. Bunlar:

1. İnter koroner kollateraller: Sol ve sağ koroner arterler arasında oluşurlar. Herhangi birinin lezyonunda ortaya çıkabilirler. 2. İntrakoroner kolleteraller: Bunlarda 2 tiptir. Sekonder olanlar: Aynı koroner arterin dalları arasında bulunurlar. Normal kalpte

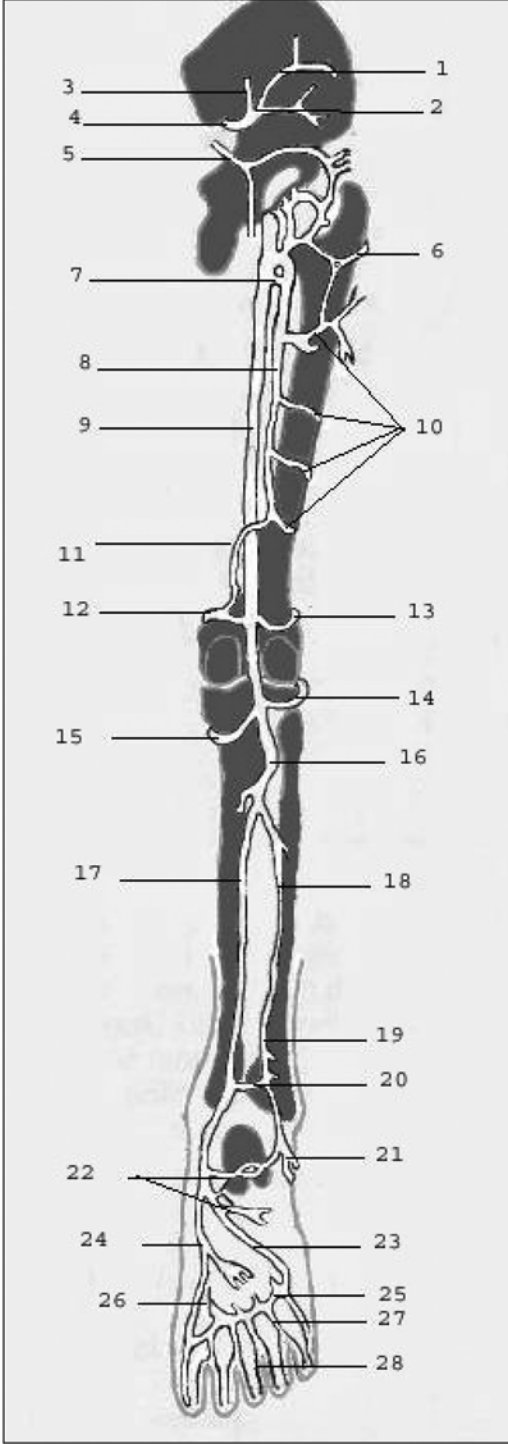


Şekil 4. Batın arteriyel kollateral sistem.

- 1) İnterkostal arterler
- 2) A. abdominalis,
- 3) A. epigastrica superior,
- 4) Lomber arterler,
- 5) A. İliolumbalis,
- 6) A. circumfleksia ilium profunda,
- 7) A. epigastrica inferior,
- 8) Superior mezenterik arter,
- 9) İnferyor mezenterik arter,
- 10) Median sakral arter

%50-60 oranında bulunurlar. KAH koroner kollaterallerin % 30 unu bunlar oluştururlar. Tersiyer olanlar: Aynı branşın proksimal ve distal dalları arasında oluşurlar. Ancak oklüzif koroner arter hastalığında ortaya çıkar.

Koroner arter darlıklarında ortaya çıkan kollateraller oklüzif segmentin anatomik yerine göre değişik varyasyonlar göstermektedir. Buna göre; sağ koroner arter (RCA) başlangıç darlığında: Anterior descending arterin (LAD) septal dalları ve sirkumfleks arterin optus marjin dalları arasında, RCA'nın akut marjin dalları arasında, Posterior descending arter (PDA) ile sirkumfleks arter arasında, RCA'nın posterolateral dalı ile optus marjin dalı arasında kollateraller oluşur. Sağ koroner arterin orta bölge tutulumlarında gelişen kollateraller: Akut marjinin

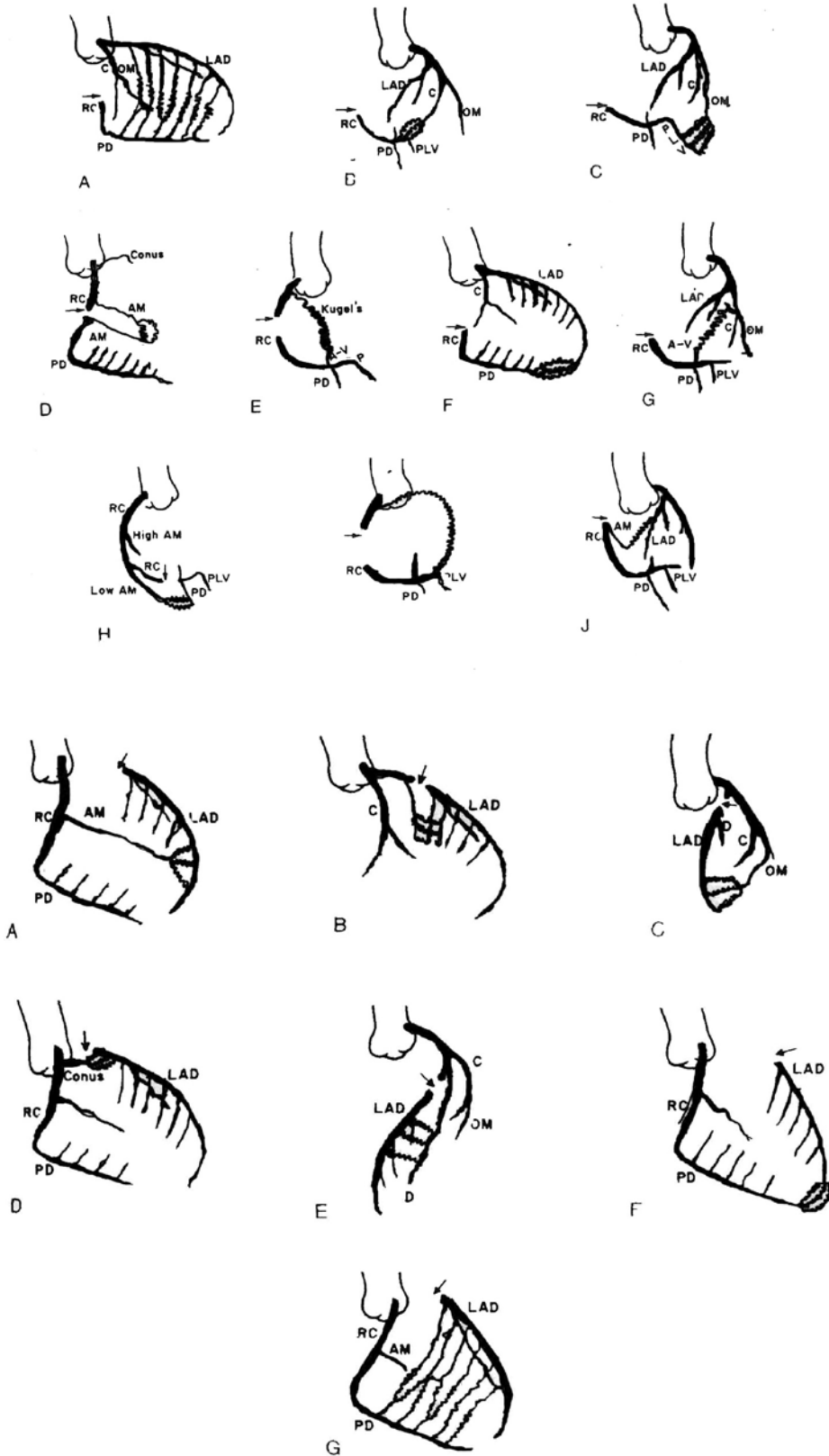


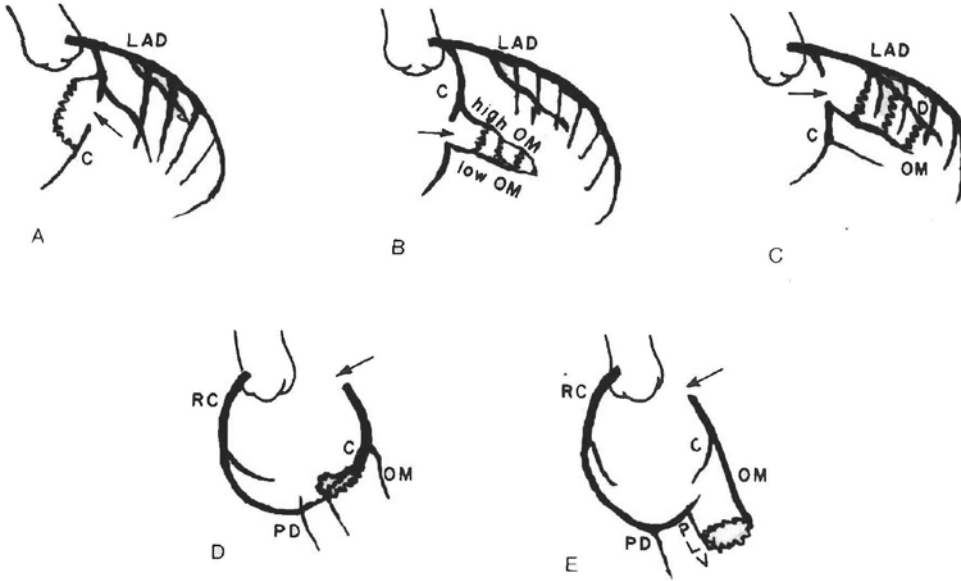
- 1) R. superior ve ramus inferior a. Obturatoria,
- 2) Ramus profundus A. glutea superior,
- 3) Ramus Superficialis A. Glutea superior,
- 4) A. glutea superior,
- 5) A. plantaris lateralis,
- 6) Ramus transversus a. circumfleksia femoris lateralis,
- 7) A. circumfleksia femoris medialis,
- 8) A. profunda femoris,
- 9) A. femoralis,
- 10) Aa. qerforantes,
- 11) Hiatus tendineus m. adductor magnus,
- 12) A. genu superior medialis,
- 13) A. genu superior lateralis,
- 14) A. genu inferior lateralis,
- 15) A. inferior medialis,
- 16) A. tibialis anterior,
- 17) A. tibialis posterior,
- 18) A. peronealis,
- 19) Ramus perforans,
- 20) Ramus communicans,
- 21) Rami calcanei lateralis,
- 22) Rami calcanei medialis,
- 23) A. plantaris lateralis,
- 24) A. plantaris medialis,
- 25) Ramus perforans III,
- 26) Ramus plantaris profundus a. dorsalis pedis,
- 27) Aa. metatarsae plantares,
- 28) Aa. digitales plantares

Şekil 5. Alt ekstremitte arteriyel kollateral sistemi.

kendi dalları arasında, Kugels arteri ile atrioventriküler nod arteri arasında, posterior descending arter anterior descending arterlerin distal segment

anastomozları ve posterior descending arter ile optus marjin dalları arasında kollateraller gelişir. Sağ koroner arterin distal oklüzyonlarında: Distal akut marjin ile





posterior ve posterolateral dalları arasında, kugels arteri ile posterior sol ventrikuldal arasında, septal dallar ile akut marjın dalları arasında anastomozlar meydana gelmektedir. LAD lezyonlarında: Akut marjın ile anterior descending arasında, septal dallar arasında, LAD distali ile optus marjın arasında oluşur. LAD orta bölge lezyonlarında konus arteri ile LAD arasında, LAD ile diagonal dalları arasında, Posterior descending ile anterior descending arasında akut marjın ile septal dalları arasındaki kollateralleri sayabiliriz. Sirkumfleks lezyonlarında: Optus marjın dalları arasında, LAD nin diagonal dalı optus marjın arasında, Posterior descending ile sirkumfleks, Posterior descending arterin sol ventrikul dalı ile optus marjın dalları arasındaki anastomozlar mevcuttur. Sirkumfleks lezyonlarında intrakoroner kollateraller sıktır. Ayrıca vieussens halkası hem sağ koroner hem de sol koroner darlıklarında geliştiğinden dolayı önemli bir kollateral olup sağ koronerin konus arteri ile LAD arasında oluşan anastomozlardır. Koroner oklüzyon %90 üzerinde ise bu kollateraller ortaya çıkmaktadır⁹ (Sekil 6).

KAYNAKLAR

1. Dere F. Thorax. Dere F. Anatomi. 3. Baskı. Adana; Okullar Pazarı Kitabevi;1994: 145-165.
2. Backer CL, Mavroudis C. Coarctation of the aorta and interrupted aortic arch. Baue AE. Glenn's Thoracic and Cardiovascular Surgery. 6th ed. United States of America: Appleton & Lange;1996: 1243-70.
3. Dere F. Üst ekstremité sinirleri ve kan damarları. Dere F. Anatomi. 3. Baskı. Adana; Okullar Pazarı Kitabevi;1994: 93-120.
4. Snell RS. Chapter 11. The Head and Neck. Clinical anatomy for medical students. 4th ed. Boston/Toronto/London: Little, Brown and Company. 1992: 823-5.
5. Taşdemir O, Sarıtaş A, Küçükler Ş, Özatık MA, Şener E. Aortic arch repair with right brachial artery perfusion. Ann Thorac Surg 2002; 73: 1837-42.
6. Dere F. Karın duvarları ve pelvis. Dere F. Anatomi. 3. Baskı. Adana; okullar pazarı kitabevi; 1994: 196-205.
7. Kempczinski RF. Management of chronic ischemia of the lower extremities. In: Rutherford RB, editor. Vascular Surgery. 5th ed. Philadelphia: W.B. Saunders Company; 2000: 917-27.
8. Haimovici H. Arteriographic patterns of atherosclerotic occlusive disease of the lower extremity. In: Haimovici H. Vascular Surgery. 4th ed. United States of America:Blackwell Science; 1996: 531-54.
9. Davidson CJ, Bashore TM. Koroner arteriografi. Sabiston CD. Göğüs Cerrahisi I. Baskı. Philadelphia-Pensilvane; W.B. Saunders Company. Çeviren: Dikmengil M. 1996: 704-30.

Serap URAL
Nejat Ali COŞKUN

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

KIRIM-KONGO KANAMALI ATEŞİ

Crimean Congo Hemorrhagic Fever

Anahtar Sözcükler:

Kırım Kongo Kanamalı
Ateşi, hemorajik ateşler

Key Words:

Crimean Congo
Hemorrhagic Fever,
hemorrhagic fevers

ÖZET

Kırım-Kongo Kanamalı Ateşi, şok, yaygın damar içi pıhtılaşması, yoğun kanamalar ve trombositopeni ile seyreden akut ve ciddi seyirli bir hemorajik ateştir. Hastalık hayvanlarda daha siktir ve enfeksiyonların çoğu asemptomatiktir. İnsanlarda sporadik olgular kadar salgınlar da görülebilir.

SUMMARY

CCrimean-Congo haemorrhagic fever is an acute and severe haemorrhagic fever with shock, disseminated intravascular coagulation, frequent extensive bleeding and thrombocytopenia. The disease is more prevalent in animals and most of the infections are asymptomatic. In humans sporadic cases as well as outbreaks can be seen.

GİRİŞ

Viral kanamalı ateşler insanlarda farklı viruslar tarafından oluşturulan ateş, baş ağrısı ve çeşitli organlarda kanamalarla karakterize hastalıklardır. Kanamalı ateş oluşturan viruslar Filoviridae (Marburg, Ebola), Arenaviridae (Lassa, Junin, Machupo, Sabia, Guanarito), Bunyaviridae (Kırım-Kongo, Rift vadisi ateşi, Hantavirus) ve Flaviviridae (Sarı humma, Dang) gibi RNA viruslarıdır (1). Hastaların hepsinde kanama görülmeyebilir. Ölüm oranlarının yüksek ve kolaylaşan seyahat koşulları nedeniyle ülkemizin de tehdit altında olması nedeniyle konuyu derinlemesine incelemeyi uygun bulduk.

ETKEN

Kırım-Kongo Kanamalı Ateşi (KKKA) etkeni Bunyaviridae ailesinin Nairovirus cinsine ait bir RNA virusudur. İlk kez 1945 yılında Kırım'da tarıma yeni açılan bir bölgede ürün toplamaya giden Sovyet askerleri arasında görülmüş, ikiyüzden fazla kişiyi etkilemiş ve Kırım Kanamalı Ateşi adı verilmiştir. Daha sonra 1956 yılında Zaire'de ateşli bir hastadan izole edilen virusa Kongo virusu denmiştir. 1969 yılında ise iki virusun aynı olduğu anlaşılmış, Kırım-Kongo Kanamalı Ateşi virusu (KKKAV) adı verilmiştir (2). Virus Asya, Afrika, Orta-Doğu ve Doğu Avrupa'da endemiktir (3, 4).

Yazışma adresi: Uz. Dr. Serap URAL
İzmir Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi
İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği
Tel : 0-532-623 40 96

BULAŞ

KKKKA virusu insanlara üç yolla bulaşır: 1- Hyalomma cinsi kenelerin ısırması 2- Enfekte hayvanların kanı ve çıkartıları ile temas 3- Nozokomiyal bulaş (Hastanın kanı ve çıkartıları ile temas, muhtemel solunum yolu). KKKKA aslında vertebrallarla artropodlar arasında döngüsünü devam ettiren bir hastalıktır, insanlar bu döngüye tesadüfen dahil olmaktadır. Virus başta Hyalomma cinsi olmak üzere 30 dan fazla kene türünden izole edilmiştir. Kenelerde hiçbir klinik bulgu olmadan aylarca yaşamını devam ettirebilir. İnfekte keneler arasında transstadial ve trans-ovariyal geçiş olduğu bilinmektedir. Koyun, sığır, keçi, yabani tavşan ve tilki gibi küçük kemiricilerden, vahşi ve evcil hayvanlara, göçmen kuşlardan devekuşlarına kadar çok geniş bir konakçı spektrumuna sahiptir. Bu hayvanlarda belirtisiz enfeksiyon ya da geçici viremi oluşturmaktadır. Asya, Avrupa ve Afrika arasında göç eden kuşların kıtalar arası yayılımında rol oynadığı düşünülmektedir (1, 5-9). Hastalık için tarım çalışanları, hayvancılık ile uğraşanlar (çiftlik çalışanları, çobanlar, kasaplar, mezbaha çalışanları, et ve et ürünleri market işçileri), veterinerler, akut hastalarla teması olan sağlık personeli, askerler, kamp yapanlar ve deri fabrikası işçileri yüksek risk altındadır (10-12).

KLİNİK

İnkübasyon dönemi kene ısırığından sonra 1-3 gün, en fazla 9 gün; enfekte kan ve doku ile temastan sonra 5-6 gün, en fazla 13 gündür. İlk semptom genellikle şiddetli baş ağrısıdır, daha sonra halsizlik, yorgunluk, yaygın kas ve eklem ağrısı, üşüme-titretilme ile yükselen ateş ortaya çıkar. Bulantı kusma, karın ağrısı, konjunktivit, bilinç değişikliği görülebilir. Olguların çoğunda hepatit bulguları ortaya çıkar, lenfadenopati ve splenomegali de saptanabilir. Hastalığın 3-6. günlerinde ağız, burun, mide gibi mukozal yüzeylerde ve deride peteşiyal döküntüler ortaya çıkar, peteşiler ekimoza ilerleyebilir. Daha sonra hematemez, melena, epistaksis, hematüri, diş eti kanaması, vajinal kanama, iç organ kanamaları tabloya eklenir. Akut batın tablosu gelişebilir. Kanamalara bağlı hipotansiyon, şok görüle-

bilir. Ajitasyon, konfüzyon ve koma ortaya çıkabilir. Ağır seyreden vakalarda beyin, böbrek, karaciğer, solunum, kalp yetmezliği ve yaygın damar içi pıhtılaşma gelişerek hasta kaybedilir (10, 13, 14). Ölüm genellikle klinik bulguların ikinci haftasında görülür. Hafif ve orta derecede klinik seyir gösterenler yaklaşık 9-10 günde iyileşir. Ancak halsizlik haftalarca devam edebilir. İyileşen olgularda sekel görülmez. Mortalite değişik literatürlerde %8-80 arasında bildirilmiştir, ortalama %30-50 arasındadır (10, 13, 15, 16).

Laboratuvar tahlillerinde en tipik bulgu lökopeni ve trombositopenidir. Biyokimyasal testlerden AST, ALT, GGT, CPK, LDH ve bilirubin değerlerinde yükselme ortaya çıkar. Kanama testleri (Kanama zamanı, PT, APTT) uzamıştır (13, 14).

TANI

İki adet tanı yöntemi vardır. 1- Direkt tanı yöntemleri: a- Virusun kan ve doku örneklerinden izolasyonu b- Virus antijeninin gösterilmesi c- PCR (polymerase chain reaction) gibi moleküler biyolojik yöntemlerdir. 2- İndirekt tanı yöntemleri ise virusa karşı oluşmuş antikorların serolojik olarak gösterilmesine dayanır. ELISA (enzyme-linked immunosorbent assay) ve immunfloresans yöntemleri uygulanabilmektedir (17-19).

TEDAVİ

Öncelikle yapılması gereken genel destek tedavidir. Hasta hemodinamik yönden yakın takip edilmeli, ihtiyaca göre sıvı-elektrolit desteği yapılmalı, kaybına göre trombosit ve pıhtılaşma faktörleri, gerekirse tam kan verilmelidir. Solunum yetmezliğinde mekanik ventilasyon, böbrek yetmezliğinde diyaliz, kalp yetmezliğinde kardiyotonik ilaçlar, ajitasyonda sedasyon uygulanabilir. Bağışık serumlarla yapılan pasif immunizasyonun faydası gösterilememiştir (19, 20). Özgül antiviral tedavisi yoktur. RNA viruslarına etkili olan ribavirin hayvan deneylerinde viremiyi önlememiş, ancak organ patolojisini önleyebilmiştir (21). Oral parenteral formları KKKKA'inde hem tedavi hem de profilaksi amacıyla kullanılmış, başarılı sonuçlar alındığı bildirilmiştir. Ribavirin guanozin nükleozid analogu bir

ilaçtır, viral RNA polimerazın oluşmasını engeller. Ayrıca viral mRNA'nın konak hücre ribozomuna bağlanmasını da engellediği ifade edilmiştir. Doza bağlı reversibl hemolitik anemi yapabilir. Embriyotoksik ve teratojenik olduğu için gebelikte ve laktasyonda ancak çok ciddi durumlarda kullanılması önerilmektedir (19, 20, 22). KKKA'nda ribavirin 2 gr oral yükleme dozunu takiben 1000 mg altı saatte bir 4 gün, 500 mg altı saatte bir 6 gün verilir. Parenteral vermek gerekirse 17 mg/kg İV (bir dozda maksimum 1 gr) yükleme dozunu takiben 17 mg/kg İV her altı saatte bir 4 gün, 8 mg/kg İV (bir dozda maksimum 500 mg) sekiz saatte bir 6 gün verilir. Eğer tedavinin başlanmasında geç kalmıyorsa yükleme dozu 30 mg/kg (maksimum 2 gr) verilebilir. Ribavirinin profilaktik kullanımı DSÖ tarafından önerilmemektedir. Altı saat ara ile 500 mg dozunda 7 gün verilebileceği bazı yayınlarda ifade edilmiştir (19, 20, 23).

İZOLASYON ÖNLEMLERİ VE DEZENFEKSİYON

KKKKA'de hastalara kullanılan malzemeler eğer elimizde mevcut ise tek kullanımlık olmalı, infekte atıklar ve tekrar kullanılmayacak olan malzemeler yakılarak imha edilmelidir. İzolasyon önlemlerinin başlıcalarını ellerin yıkanması, hastaların ayrılması, koruyucu elbiselerin giyilmesi, iğne ve şırıngalar ile hastaya ait kan, dışkı, idrar vb. materyellerin güvenli bir şekilde bertaraf edilmesi ve ölenlerin kontrollü bir şekilde definlerinin sağlanması oluşturmaktadır.

Dezenfeksiyon işlemlerinde günlük olarak hazırlanan çamaşır suyu çözeltileri, sabun, deterjanlar ve su kullanılabilir. Klorheksidin ve iyot bileşikleri de antiseptik olarak etkilidir. El dezenfeksiyonunda klorheksidinli %70'lik izopropil alkol de kullanılabilir. Piyasada bulunan %5 klor içeren çamaşır sularından hazırlanan 1/10 luk çözelti hasta nakil araçlarının, hastaya ait vücut sıvılarının, idrar ve gaitanın ve cesetlerin dezenfeksiyonunda kullanılır. 1/100 lük çözelti ise tıbbi malzemelerin, tekrar kullanılabilir malzemelerin (önlük, eldiven, stetoskop gibi) dezenfeksiyonunda kullanılır (24).

Uygun malzemelerin kaynayan suda 20 dakika tutulması veya otoklavlanması virusların ölmesi için yeterlidir. Yüzeylerin temizliğinde sabunlu ve deterjanlı sular kullanılabilir.

Eldivenlerin dezenfeksiyonu:

KKKA hastalarına müdahale sırasında kullanılan eldivenlerin tekrar kullanımı uygun görülmemektedir. Ancak eldiven bulmanın zor olduğu durumlarda eldivenler deterjanlı su ile iyice yıkanıp, temiz su ile durulanıp havada kurutulduktan sonra tekrar kullanılabilir. Ele takılı iken temizlenmesi gerektiğinde sabunlu su ile iyice yıkanıp, 1/100 lük çamaşır suyuna bir dakika daldırılır, kağıt havlu ile kurutularak kullanılabilir(24).

Tıbbi malzemelerin dezenfeksiyonu:

KKKA hastalarında kullanılan termetreler 1/100' lük hipoklorit çözeltisinde 10 dakika bekletilir, havada kurumaya bırakılır, veya %70'lik izopropil alkolle ıslatılmış bir bezin içinde 30 saniye sarılı tutulur, sonra kurumaya bırakılır. Stetoskoplar da aynı şekilde dezenfekte edilebilir(24).

Hastanın kullandığı malzemelerin dezenfeksiyonu:

Yemek kapları, kaşık, çatal gibi malzemeler deterjanlı suyla iyice yıkandıktan sonra 1/100'lük hipoklorit çözeltisi ile dezenfekte edilir. Lazımlık gibi malzemelerde 1/10'luk hipoklorit çözeltisi kullanılır. Tuvaletler de dezenfekte edilmelidir. Hastaların idrarları altıncı haftaya kadar enfektedir, bu yüzden idrar 1/10'luk çözelti ile 5 dakika muamele edildikten sonra tuvalete dökülmelidir (24).

Yere dökülen infekte materyel:

Yere dökülen infekte kan ve vücut sıvısı gibi materyellerin üzerine 1/10'luk hipoklorit çözeltisinden dökülüp en az 15 dakika beklenir, çözelti ile ıslatılmış bir bez ile alınıp tek kullanımlık çöp kovasına atılır. Arkasından sabunlu veya deterjanlı sularla yıkanır (24).

İnfekte duvar ve yüzey temizliği:

1/100'lük hipoklorit çözeltisi ile silinir. Sonra sabulu veya deterjanlı sularla yıkanır (24).

Koruyucu elbiselerin ve hasta yataklarının dezenfeksiyonu:

Elbiseler 1/100'lük hipoklorit çözeltisinde 30 dakika yıkanır, sonra sabunlu sularla temizlenir. Yataklar 1/10'luk hipoklorit çözeltisi ile iyice ıslatılır, sabunlu su ile yıkanır, birkaç gün güneşte kurutulur (24).

İnfekte materyele maruz kalma durumunda yaklaşım:

Kazara infekte iğne batması söz konusu olursa bu bölgeye 20-30 saniye %70'lik alkol uygulanır, sabunlu su ile 20-30 saniye yıkanır. Göze infekte materyel sıçarsa göz temiz su ile iyice yıkanır. Maruziyete uğrayan kişi ateş ve diğer belirtiler yönünden iki hafta süre ile takip edilir (24).

Cenazelerin hazırlanması ve gömülmesi:

Cenazeyi hazırlayacak olan kişi plastik önlük, kalın eldiven, maske, gözlük gibi koruyucu önlemleri almalıdır. Ceset yıkandıktan sonra 1/10'luk hipoklorit çözeltisi ile spreylenebilir, ceset torbasına konularak tekrar spreylenebilir. Yıkama yapılan yüzeyler 1/10'luk hipoklorit çözeltisi ile dezenfekte edilmelidir. Cenazeyi taşıyan kişilere gerekli koruyucu önlemler anlatılmalıdır. Mezarın derinliği en az 2 metre olmalı, cenazeler tabutla gömülmelidir. Cenaze arabası defin işinden sonra 1/100'lük hipoklorit çözeltisi ile 10 dakika maruz kalacak şekilde yıkanmalı, sonra iyice durulanıp havada kurumaya bırakılmalıdır (24).

ÜLKEMİZDEKİ DURUM

Ülkemizde ilk vakalar 2002 yılından itibaren görülmeye başlanmış ve 2003 yılında yurt dışındaki referans laboratuvarlarında etkenin KKKA virusu olduğu kanıtlanmıştır. Olgular Orta Karadeniz, Kuzey ve İç Anadolu'dan bildirilmiştir. Kartı ve ark.'larının (25) yayınladığı çalışmada 19 şüpheli olgu Karadeniz Tıp Fakültesi'nde tetkik edilmiş; altı olguda KKKA IgM antikorları pozitif bulunmuş, iki örnekten de virus izole edilmiştir. Ergönül ve ark.'larının (22) çalışmasında 35 KKKA li olgu incelenmiş, tüm olgularda IgM pozitifliği ve/veya PCR pozitifliği bulunmuştur. Ölüm oranı %2,8 dir. Sekiz

olguya ribavirin verilmiş, sekizi de hayatta kalmıştır. Gözalan ve ark.'larının (26) çalışmasında 2002 yılında hemorajik ateş ön tanısı ile yatan 46 olgunun, 2003 yılında 17'sinin KKKA olduğu teyit edilmiştir. Bakır ve ark.'larının (14) çalışmasında başta Sivas, Tokat ve Yozgat olmak üzere onbir ilden gelen olgular incelenmiş, 99 olguda KKKA, bunların %48 inde hemorajik bulgular tespit edilmiştir. Mortalite oranı %12 bulunmuştur. Yedi olguda ribavirin kullanılmıştır.

Yıllara göre kesin tanı alan vaka sayıları ve ölüm oranları İzmir İl Sağlık Müdürlüğü'nden alınan bilgilere göre şöyledir: 2002-2003: 150 vaka 6 ölüm; 2004: 249 vaka 13 ölüm ve 2005 (Hazirana kadar): 55 vaka 1 ölüm (Kişisel görüşme).

KAYNAKLAR

1. Peters CJ. California encephalitis, hantavirus pulmonary syndrome and bunyavirid hemorrhagic fevers. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, eds. Mandell, Douglas and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases. 6 th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone, 2005: 2086-89.
2. Casals J. Antigenic similarity between the virus causing Crimean hemorrhagic fever and Congo virus. Proc Soc Exp Biol Med 1969; 131: 233-6.
3. Elaldı N. Kırım-Kongo hemorajik ateşi epidemiyolojisi. Klimik 2004; 17(3): 151-55.
4. Papa A, Chirostova I, Papadimitriou E, Antoniadis A. Crimean-Congo hemorrhagic fever in Bulgaria. Emerg Infect Dis 2004; 10(8): 1465-7.
5. Zeller HG, Comet JP, Diop A, Camicas JL. Crimean-Congo hemorrhagic fever in ticks and ruminants: field observations of an epizootic in Bandia, Senegal. J Med Entomol 1997; 34 (5): 511-6.
6. Jaureguiberry S, Tattevin P, Tarantola A, Legay F, Tall A, et al. Imported Crimean-Congo hemorrhagic fever. J Clin Microbiol 2005; 43 (9): 4905-7.
7. Labuda M, Nuttal PA. Tick-born viruses. Parasitology 2004; 129: 221-45.
8. Charrel RN, Attoui H, Butenko AM, Clegg JG, Deubel V, et al. Tick-born virus diseases of human interest in Europe. Clin Microbiol Infect 2004; 10 (12): 1040-55.
9. Smego RA Jr, Sarwary AR, Siddiqui AR. Crimean-Congo hemorrhagic fever: prevention and control limitations in a resource poor country. Clin Infect Dis 2004; 38 (12): 1731-5.
10. Whitehouse CA. Crimean-Congo hemorrhagic fever. Antiviral Res 2004; 64 (3): 145-60.
11. Frangoulidis D, Meyer H. Measures undertaken in the German Armed Forces Field Hospital deployed in Kosovo to contain a

- potential outbreak of Crimean-Congo hemorrhagic fever. *Mil Med* 2005; 170 (5): 366-9.
12. LeDue JW. Epidemiology of hemorrhagic fever viruses. *Rev Infect Dis* 1989; 11 (Suppl 11): 730-5.
 13. Çevik MA. Kırım-Kongo hemorajik ateşi: Klinik özellikler. *Klimik* 2004; 17 (2): 59-61.
 14. Bakır M, Uğurlu M, Dokuzoğuz B, Bodur H, Taşyaran MA, et al. Crimean-Congo hemorrhagic fever outbreak in Middle Anatolia: a multicentre study of clinical features and outcome measures. *Journal Medical Microbiology* 2005; 54: 385-89.
 15. Fisher-Hoch SP, Khan JA, Rehman S, Mirza S, Khurshid M, et al. Crimean-Congo hemorrhagic fever treated with oral ribavirin. *Lancet* 1995; 346: 472-5.
 16. Schwarz TF, Nsanze H, Ameen AM. Clinical features of Crimean-Congo hemorrhagic fever in the united Arab Emirates. *Infection* 1997; 25 (6): 364-7.
 17. Burt FJ, Leman PA, Abbott JC, Swarepoel R. Serodiagnosis of Crimean-Congo hemorrhagic fever. *Epidemiol Infect* 1994; 113 (3): 551-62.
 18. Saijo M, Tang Q, Shimaji B, Han L, Zhang Y, et al. Antigen capture enzyme linked immunosorbent assay for the diagnosis of Crimean-Congo hemorrhagic fever using a novel monoclonal antibody. *J Med Virol* 2005; 77 (1): 83-8.
 19. Uzun R, Uğurlu M. Kırım-Kongo kanamalı ateşinde ribavirin kullanımı. *Klimik* 2004; 17 (2): 62-4.
 20. Taşyaran M, Özkurt Z. Kırım-Kongo hemorajik ateşi: Tedavi ve korunma. *Klimik* 2004; 17 (3): 157-60.
 21. Tingor GH, Hanham CA. Ribavirin efficiency in an in vivo model of Crimean-Congo hemorrhagic fever virus infection. *Antiviral Res* 1993; 22 (4): 309-25.
 22. Ergönlü O, Çelikbaş A, Dokuzoğuz B, Eren S, Baykam N, et al. Characteristics of patients with Crimean-Congo hemorrhagic fever in a recent outbreak in Turkey and impact of oral ribavirin therapy. *Clin Infect Dis* 2004; 39 (2): 284-7.
 23. Mardani M, Jahromi MK, Naieni KH, Zeinali M. The efficiency of oral ribavirin in the treatment of Crimean-Congo hemorrhagic fever in Iran. *Clin Infect Dis* 2003; 36 (12): 1613-8.
 24. Uğurlu M, Uzun R, Soydal T. Kırım-Kongo kanamalı ateşinde vaka yönetimi ve izolasyon önlemleri. *Klimik* 2004; 17 (2): 65-7.
 25. Kartı SS, Odabaşı Z, Korten V, Yılmaz M, Sönmez M. Crimean-Congo hemorrhagic fever in Turkey. *Emerg Infect Dis* 2004; 10 (8): 1379-84.
 26. Gözalan A, Akın L, Rolain JM, Tapar FS, Öncül O, et al. Epidemiological evaluation of a possible outbreak in and nearby Tokat province. *Microbiol Bul* 2004; 38 (1-2): 33-4.

Mekin SEZİK*
Okan ÖZKAYA*
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 HASTALARDA MAGNEZYUM SÜLFAT KULLANIMININ PERİNATAL SONUÇLARA ETKİSİ

Consequences of magnesium sulfate treatment in
preeclamptic women on perinatal results

Anahtar Sözcükler:

Preeklampsi, Magnezyum
sülfat, morbidite, hipoglisemi

ÖZET

Eklampsi profilaksisi amacı ile doğum sırasında magnezyum sülfat (MgSO₄) verilen preeklampşik gebelerde perinatal sonuçları araştırmaktır.

Üçüncü basamak hastanede yatan ve tedavisi yapılan 533 preeklampşik hasta retrospektif olarak incelendi. Doğum eylemi sırasında MgSO₄ kullanan 190 gebe çalışma grubunu, MgSO₄ kullanmayan 333 gebe kontrol grubunu oluşturdu. Her iki grup akut fetal distres, intrapartum ölüm oranları, yenidoğan hipoglisemisi, yenidoğan hipokalsemisi, yenidoğan sepsisi, yenidoğan trombositopenisi, yenidoğan konvülsyonu, yenidoğanda intrakraniyal kanama, respiratuvar distres sendrom (RDS), sarılık, hemokonsantrasyon ve yenidoğan yoğun bakım ihtiyacı açısından karşılaştırıldı. İstatistiksel analizde "student's t-test", Ki-kare test ve "backward conditional" lojistik regresyon analizi kullanıldı.

"Univariate" analizde MgSO₄ kullanan anne bebeklerinde yenidoğan yoğun bakım ihtiyacı, sepsis, RDS ve sarılık oranları anlamlı olarak yüksek (sırası ile p<0.0001, p=0.043, p=0.042 ve p=0.003), akut fetal distres nedeni ile sezaryen oranı ise anlamlı olarak düşük idi (p=0.007). Lojistik regresyon analizinde ise MgSO₄ kullanımının yenidoğan hipoglisemi oranını %80 oranında azalttığı, diğer sonuçlar açısından gruplar arasında fark olmadığı saptandı.

Preeklampşik kadınlarda doğum sırasında MgSO₄ kullanımı, perinatal morbidite ve mortalite artışına yol açmamaktadır. MgSO₄ kullanımı, bebeklerde hipoglisemiye karşı koruyucu etki gösteriyor olabilir.

Yazışma adresi: Dr. MeKin SEZİK

Hastane Cad. 53/17 Turan Mah. 32040 Isparta

Tel : 0 246 211 2100

GSM : 0 532 433 7157

Faks : 0 246 237 1762

E-posta: msezik@yahoo.com

Key Words:

preeclampsia, magnesium sulfate, morbidity, hypoglycemia

SUMMARY

To examine whether magnesium sulfate administration for prevention of eclampsia in preeclamptic women has any effects on perinatal outcomes

Five hundred and thirty-three women diagnosed with preeclampsia in a tertiary-care setting were retrospectively included. One hundred and ninety women treated with magnesium sulfate in the peripartum period were compared with 333 preeclamptic controls regarding acute fetal distress, intrapartum fetal loss, and neonatal morbidity including admission to intensive care unit, respiratory distress syndrome, hypoglycemia, hypocalcemia, sepsis, thrombocytopenia, convulsions, intracranial hemorrhage, jaundice, and hemoconcentration. Student's t-test, chi-square test, and logistic regression with backward conditional elimination were used for statistical evaluation.

Univariate analysis revealed that requirement for intensive care, sepsis, respiratory distress syndrome, and jaundice were significantly more common ($p<0.0001$, $p=0.043$, $p=0.042$, and $p=0.003$, respectively) and cesarean delivery for acute fetal distress was significantly less frequent ($p=0.007$) in infants of women given magnesium sulfate. However, logistic regression yielded no differences among groups except for a 80% reduction in the risk of neonatal hypoglycemia in magnesium sulfate-treated pregnancies.

Peripartum magnesium sulfate treatment in preeclamptic women is not associated with perinatal morbidity and mortality. Magnesium sulfate might even be protective for neonatal hypoglycemia.

GİRİŞ

Magnezyum sülfat ($MgSO_4$) klinikte tokolitik ajan olarak erken doğumun engellenmesinde ve preeklampitik hastalarda eklampsi nöbetini önlemede profilaktik olarak kullanılmaktadır. Tokolitik tedavi için 48 saatten daha fazla süreyle kullanılabilirken, preeklampitik hastalarda genellikle doğum öncesindeki 24 saat süresince kullanılmaktadır. $MgSO_4$ erken doğum ve eklampsi önleyici yararlı etkilerine rağmen, yan etkileri olabilen bir ilaçtır. Yapılan çalışmalarda $MgSO_4$ 'ın perinatal sonuçlar açısından güvenilir olmadığı, $MgSO_4$ kullanan anne bebeklerinde hipotoni geliştiği, düşük Apgar skorları saptandığı, hatta neonatal ve perinatal mortaliteyi arttırdığı belirtilmektedir (1-4). Bunların aksine bazı çalışmalarda ise neonatal morbidite ve mortalite açısından herhangi bir fark oluşturmadığı, hatta serebral palsi gibi nörolojik defisitleri engellediği, perinatal mortaliteyi azalttığı belirtilmektedir (5-7).

Bizim mevcut çalışmadaki amacımız, eklampsi profilaksisi amacıyla doğum eylemi süresince $MgSO_4$ kullanan preeklampitik gebelerde yenidoğan sonuçları üzerine $MgSO_4$ 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 533 preeklampitik hasta retrospektif olarak incelendi. Doğum eylemi sırasında $MgSO_4$ kullanan 190 gebe çalışma grubunu, $MgSO_4$ kullanmayan 333 gebe kontrol grubunu oluşturdu. Çalışmaya dahil edilen hastalarda fetüslerin canlı olması, sadece eklampsi profilaksisi için $MgSO_4$ kullanmış olması özellikleri arandı. Preeklampsi tanısı için kan basıncının (en az 4 saat aralıklar ile 2 kez) $\geq 140/90$ mmHg ve proteinürinin ≥ 30 mg/dl (veya spot idrarda +1 ve üzeri) olması kabul edildi (8). Hastaların tamamına ilk gelişlerinde, rutin fizik muayene ve obstetrik ultrasonografileri, rutin biyokimya tetkikleri, tam idrar analizi, tam kan sayımı ve koagülasyon profili tetkikleri yapıldı.

Her iki grup akut fetal distres, intrapartum ölüm oranları, yenidoğan hipoglisemisi, yenidoğan hipokalsemisi, yenidoğan sepsisi, yenidoğan trombositopenisi, yenidoğan konvülzyonu, yenidoğanda intrakraniyal kanama, respiratuvar distres sendrom (RDS),

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

	Magnezyum sülfat kullanan gebeler (n=190)	Magnezyum sülfat kullanmayan gebeler (n=333)	P
Yaş (yıl)	28.4 ± 6.4	28.8 ± 6.4	0.480
Gravide	3.0 ± 2.2	2.8 ± 2.0	0.408
Parite	1.5 ± 1.8	1.4 ± 1.7	0.299
Gebelik haftası (hafta)	35.5 ± 3.5	36.5 ± 3.4	0.001
Fetal kilo (g)	2342 ± 882	2638 ± 853	<0.0001
Sistolik tansiyon arteryal (mmHg)	158.3 ± 18.7	146.2 ± 12.4	<0.0001
Diastolik tansiyon arteryal (mmHg)	100.0 ± 10.9	93.3 ± 9.3	<0.0001
Hemoglobin (g/dl)	12.5 ± 1.8	11.9 ± 1.8	<0.0001
Hematokrit (%)	37.2 ± 5.2	35.4 ± 5.2	<0.0001
Fibrinojen (mg/dl)	462 ± 110	466 ± 118	0.700
Aspartat transferaz (U/L)	61.6 ± 90.5	30.8 ± 26.9	<0.0001
Alanin transferaz (U/L)	36.2 ± 44.5	20.4 ± 22.4	<0.0001
Lökosit (x10 ³ /µL)	12.1 ± 3.3	11.8 ± 3.8	0.337
Trombosit (x10 ³ /µL)	191 ± 79	214 ± 71	0.001
Sodyum (mmol/dl)	137.7 ± 4.2	138.2 ± 4.3	0.214
Potasyum (mmol/dl)	4.2 ± 0.5	4.2 ± 0.4	0.309
Protrombin Zamanı (sn)	11.9 ± 0.9	12.2 ± 2.4	0.105
Aktive parsiyel tromboplastin zamanı (sn)	32.7 ± 5	32.7 ± 4.4	0.923
Spot idrar proteini (mg/dl)	297 ± 173	232 ± 186	<0.0001
Serum Kreatinin (mg/dl)	0.84 ± 0.22	0.83 ± 0.24	0.853
Serum üre (mg/dl)	28.8 ± 12.8	27.9 ± 11.2	0.422
Bilirubin (mg/dl)	0.77 ± 0.6	0.55 ± 0.3	0.003
Serum proteini (g/dl)	6.1 ± 0.6	6.6 ± 1.8	0.439
Serum albumini (g/dl)	2.9 ± 0.4	2.9 ± 0.5	0.966
Kronik hipertansiyon	13 (%6.8)	19 (%5.7)	0.608
Kronik diyabet	1 (%0.5)	4 (%1.2)	0.444
Ailede hipertansiyon	18 (%9.5)	38 (%11.4)	0.496
Ailede diyabet	6 (%3.2)	15 (%4.5)	0.453

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

sarılık, hemokonsantrasyon ve yenidoğan yoğun bakım ihtiyacı açısından 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.

BULGULAR

Çalışmaya alınan hastaların 190'ı (%36.3) MgSO₄ almış ve 333'ü (%63.7) MgSO₄ almamış hastalardan oluşmaktaydı. “Univariate” analizde MgSO₄ kullanan hastalarda gebelik haftası, fetal doğum kilosu, maternal trombosit düzeyi ve serum kalsiyum düzeyi anlamlı olarak düşüktü (sırasıyla; p=0.001, p<0.0001, p=0.001 ve p=0.002). Bunun yanı sıra sis-

tolik ve diastolik kan basıncı, maternal hemoglobin, hematokrit, serum aspartat aminotransferaz (AST), alanin aminotransferaz (ALT), bilirubin ve spot idrar protein seviyeleri anlamlı olarak yüksekti (serum bilirubin için p=0.003, diğerleri için p<0.0001). Yine maternal özellikler açısından “univariate” analizde anne kan grubu, kronik hipertansiyon, kronik diyabet, aile anamnezinde hipertansiyon, aile anamnezinde diyabet açısından gruplar arasında fark yoktu. Maternal sonuçlar açısından grupların karşılaştırılması Tablo 1’de verilmiştir.

Neonatal ve perinatal fetal sonuçlar açısından ise, MgSO₄ kullanan hasta bebeklerinde yenidoğan yoğun bakım ihtiyacı, sepsis, RDS ve sarılık oranları anlamlı olarak yüksek (sırasıyla, p<0.0001, p=0.043, p=0.042 ve p=0.003), akut fetal distres nedeniyle se-

zaryen oranları ise anlamlı olarak düşüktü ($p=0.007$). Neonatal ve perinatal fetal sonuçlar açısından grupların “univariate” analiz sonuçları Tablo 2’de verilmiştir.

MgSO₄ morbiditeye etkisinin diğer etkenlerden bağımsız olarak değerlendirilmesi amacı ile yapılan lojistik regresyon analizlerinin sonuçları Tablo 3’de özetlenmiştir. Lojistik regresyon analizinde, MgSO₄ kullanımının yenidoğan hipoglisemi oranını %80 oranında azalttığı görülmektedir (Tablo 3).

TARTIŞMA

Mevcut çalışmamızda “univariate” analizde MgSO₄ kullanan gebelerde kan basıncı, hemoglobin, hematokrit, AST, ALT, bilirubin ve spot idrar proteini seviyeleri anlamlı olarak yüksek, trombosit, gebelik haftası ve fetal doğum kilosu anlamlı olarak düşüktü. Bunun nedeni MgSO₄ başlanılan gebelerin ağır preeklampatik gebeler olması ve doğumlarının mümkün olan en kısa sürede yaptırılmış olması ile açıklanabilir. Çalışmamızda lojistik regres-

Tablo 2. Gruplar arası neonatal ve perinatal sonuçlar açısından “univariate” analiz sonuçları*

	Magnezyum sülfat kullanan gebeler (n=190)	Magnezyum sülfat kullanmayan gebeler (n=333)	P
Hematokrit (%)	63.4 ± 8.6	62.5 ± 8.3	0.480
Trombosit (x10 ³ /µL)	207 ± 139	169 ± 93	0.137
Akut fetal distres	66 (%34.7)	79 (%23.7)	0.007
Neonatal ölüm	3 (%1.6)	6 (%1.8)	0.850
Yenidoğan intrakraniyal kanama*	4 (%2.1)	8 (%2.4)	0.827
Yenidoğan yoğun bakım ihtiyacı*	144 (%77)	193 (%59)	<0.0001
Yenidoğan hipoglisemi*	12 (%6.4)	19 (%5.8)	0.776
Yenidoğan hipokalsemi*	10 (%5.3)	9 (%3.1)	0.132
Yenidoğan trombositopeni*	54 (%28.8)	93 (%28.4)	0.312
Yenidoğan sepsisi*	12 (%6.4)	9 (%2.7)	0.062
Yenidoğan konvülzyon*	6 (%3.2)	6 (%1.8)	0.319
Sarılık*	42 (%22.4)	41 (%12.5)	0.003
Postnatal ölüm*	4 (%2.1)	6 (%1.8)	0.807

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

*Canlı doğan bebek sayısına göre yapılmıştır.

Tablo 3. Magnezyum sülfat kullanımı durumundaki fetal sonuçların lojistik regresyon incelemesi*

	beta-values	Odds ratio (confidence interval)	P
Hemakonsantrasyon	0.68	1.07 (0.25-4.5)	0.92
Trombositopeni	-1.65	0.19 (0.04-0.68)	0.99
Hipokalsemi	1.70	5.5 (0.4-63.4)	0.16
Hipoglisemi	-1.5	0.2 (0.04-0.97)	0.046
İntra kraniyal kanama	-35.0	0.004 (0.0001-0.02)	0.98
Konvülzyon	1.01	2.7 (0.06-121)	0.59
Sepsis	0.32	1.3 (0.15-12.4)	0.77
Sarılık	0.53	1.69 (0.58-4.9)	0.33
Yenidoğan yoğun bakım ihtiyacı	0.29	1.3 (0.4-4.2)	0.60
Postpartum ölüm	-21.9	0.004 (0.002-0.06)	0.99

* Maternal hematokrit, trombosit, kalsiyum, aspartat aminotransferaz, bilirubin, spot idrar proteini, gebelik haftası, diastolik kan basıncı, fetal kilo ve akut fetal distress ko-faktör olarak dahil edilmiştir.

yonda ise MgSO₄ kullanımının yenidoğan morbidite ve mortalite oranlarını arttırmadığı, hatta yenidoğan hipoglisemi riskini %80 azalttığı saptandı. Literatürde bizim çalışmamızı destekler nitelikte MgSO₄'ın herhangi bir morbidite ve mortalite artışına neden olmadığını, serbral palsi gibi nörolojik problemlere karşı koruyucu olduğunun vurgulandığı çalışmalar (9,10) olsa da, bunun tam tersini iddia eden çalışmalarda bulunmaktadır (2,3,11,12).

Elimian ve arkadaşları toplam 190 MgSO₄ kullanan ve 211 kullanmayan gebeyi ve bebeklerini karşılaştırmışlardır. Çalışmada her iki grupta RDS, lökomalazi, koryoamniyonit ve neonatal ölüm oranları benzer bulunmuştur. Aynı çalışmada MgSO₄'ın 24 saatten az ve fazla kullanılması arasında fark olup olmadığı da araştırılmıştır. Uzun süreli kullanım olan vakalarda klinik koryoamniyonit oranlarının arttığı bulunmuştur (7). Literatürde MgSO₄ kullanımının fetal kilo ile ilişkileri sık olarak araştırılmıştır. Özellikle düşük ve çok düşük doğum ağırlıklı bebeklerde serbral palsi oranlarını azalttığı iddia edildiği gibi, intrakraniyal kanama ve perinatal mortaliteyi arttırmadığı saptanmıştır (6,9,10,13).

Livingston ve arkadaşları hafifi preeklampitik hastalarda MgSO₄ kullanımının hem anne hem de fetal sonuçlar açısından farklılığını araştırmışlardır. Çalışmada ciddi preeklampsi, koryoamniyonit, sezaryen doğum oranları ve neonatal Apgar skorları açısından fark bulunmamıştır (14). Bizim çalışmamızda da bu çalışmadaki gibi MgSO₄ kullanımının neonatal herhangi bir kötü etkisi saptanmadı. Ancak Mittendorf ve arkadaşlarının iki ayrı çalışmasında MgSO₄ kullanan anne bebeklerinde total yenidoğan mortalite oranlarının arttığı saptanmıştır (2,4). Yine Scudiero ve arkadaşları çok küçük doğum ağırlıklı bebeklerde maternal verilen MgSO₄ dozu toplam 48 g üzerinde olursa perinatal mortalite oranının anlamlı olarak arttığını bulmuşlardır (15). Bu çalışmada bizim çalışmamızdan farklı olarak sadece tokoliz amacıyla MgSO₄ kullanılan hastalar değerlendirilmiştir.

Bizim çalışmamızda neonatal sonuçlar açısından hipoglisemi, hipokalsemi, trombositopeni oranları değerlendirilirken, neonatal magnezyum seviyelerine bakılmadı. Literatürdeki bir çalışmada umbilikal kord kanındaki magnezyum oranları ile fetal so-

nuçlar karşılaştırılmıştır. Çalışmada neonatal intraventriküler kanama, periventriküler lökomalazi, fetal ölüm ve serbral palsi açısından MgSO₄'ın iddia edildiği gibi koruyucu olmadığı saptanmıştır. Doza bağlı olarak fetal sonuçların kötüleşebileceği belirtilmiştir (16). Bizim çalışmamızda yenidoğan kalsiyum düzeyleri ve hipokalsemi açısından MgSO₄ kullanan ve kullanmayan gruplar arasında fark saptanmadı. Literatürde yapılan çalışmalarda ise MgSO₄ kullanan gebelerde ve bebeklerinde kalsiyum ve kemik metabolizmasının etkilendiği belirtilmektedir. Yapılan bir çalışmada MgSO₄ kullanan gebelerde hipokalsemi geliştiği, bebekte total magnezyum ve parat hormon seviyelerinin ise yükseldiği saptanmıştır. Çalışmada bebekte hipokalsemi saptanmamış ve bu parat hormon artışına bağlanmıştır (17). Yine Schanler ve arkadaşları yenidoğan kalsiyum ve kemik metabolizması üzerine uzun süreli MgSO₄ kullanımının etkisini araştırmışlardır. Uzun süreli tedavi gören anne bebeklerinde ilk 72 saat içinde kalsiyum seviyesinin düşüp, magnezyum, fosfor ve osteokalsin düzeylerinin arttığı saptanmıştır. İlk 72 saat sonrasında ise bu değişikliklerin normale geldiği bulunmuştur (18). Bizim çalışmamızda ise kemik metabolizma değişiklikleri değerlendirilmedi, ama yenidoğan kalsiyum seviyeleri açısından gruplar arasında fark yoktu. Çalışmamızda ilginç olarak MgSO₄ kullanan anne bebeklerinde hipoglisemi riskinin %80 oranında azaldığı saptandı (p=0.046). Bunun nedeni tam olarak açıklayamıyoruz. Ancak literatürdeki çalışmalarda glikoz metabolizmasının düzenli seyredebilmesi için magnezyum seviyelerinin önemli olduğu belirtilmektedir. Yapılan iki çalışmada uzun süreli MgSO₄ kullanılan diyabetik ratlarda hiperglisemi üzerine MgSO₄'ın yararlı etkileri olduğu, insanlarda tip 1 diyabetik hastalarda MgSO₄ tedavisiyle insülin ile stimüle edilmiş glikoz kullanımını ise %35 oranında azaldığı tespit edilmiştir (19,20).

Sonuç olarak, preeklampsi profilaksisinde doğum öncesi kısa süreli MgSO₄ kullanımı perinatal morbidite ve mortalite artışına yol açmamaktadır. Hatta kullanılan MgSO₄ bebeklerde hipoglisemiye karşı koruyucu etki gösteriyor olabilir. Bu konu ile ilgili geniş serili prospektif çalışmalara ihtiyaç olduğu kanaatindeyiz.

KAYNAKLAR

1. Riaz M, Porat R, Brodsky NL, Hurt H. The effects of maternal magnesium sulfate treatment on newborns: a prospective controlled study. *J Perinatol* 1998; 18: 449-54.
2. Mittendorf R, Covert R, Boman J, Khoshnood B, Lee KS, Siegler M. Is tocolytic magnesium sulphate associated with increased total paediatric mortality? *Lancet* 1997; 350: 1517-8.
3. Rantonen T, Ekblad U, Gronlund J, Rikalainen H, Valimaki I, Kero P. Influence of maternal magnesium sulphate and ritodrine treatment on the neonate: a study with six-month follow-up. *Acta Paediatr* 1999; 88: 1142-6.
4. Mittendorf R, Pryde P, Khoshnood B, Lee KS. If tocolytic magnesium sulfate is associated with excess total pediatric mortality, what is its impact? *Obstet Gynecol* 1998; 92: 308-11.
5. Grether JK, Hoogstrate J, Selvin S, Nelson KB. Magnesium sulfate tocolysis and risk of neonatal death. *Am J Obstet Gynecol* 1998; 178: 1-6.
6. Crowther CA, Hiller JE, Doyle LW, Haslam RR; Australasian Collaborative Trial of Magnesium Sulphate (ACTOMg SO4) Collaborative Group. Effect of magnesium sulfate given for neuroprotection before preterm birth: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2003 Nov 26;290 (20): 2669-76.
7. Elimian A, Verma R, Ogburn P, Wienczek V, Spitzer A, Quirk JG. Magnesium sulfate and neonatal outcomes of preterm neonates. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2002; 12: 118-22.
8. Odegard RA, Vatten LJ, Nilsen ST, Salvesen KA, Austgulen R. Risk factors and clinical manifestations of pre-eclampsia. *BJOG* 2000; 107: 1410-6.
9. Nelson KB, Grether JK. Can magnesium sulfate reduce the risk of cerebral palsy in very low birthweight infants? *Pediatrics* 1995; 95: 263-9.
10. Schendel DE, Berg CJ, Yeargin-Allsopp M, Boyle CA, Decoufle P. Prenatal magnesium sulfate exposure and the risk for cerebral palsy or mental retardation among very low-birth-weight children aged 3 to 5 years. *JAMA* 1996; 276: 1805-10.
11. Canterino JC, Verma UL, Visintainer PF, Figueroa R, Klein SA, Tejani NA. Maternal magnesium sulfate and the development of neonatal periventricular leucomalacia and intraventricular hemorrhage. *Obstet Gynecol* 1999; 93: 396-402.
12. Paneth N, Jetton J, Pinto-Martin J, Susser M. Magnesium sulfate in labor and risk of neonatal brain lesions and cerebral palsy in low birth weight infants. The Neonatal Brain Hemorrhage Study Analysis Group. *Pediatrics* 1997; 99: 1-10.
13. Kimberlin DF, Hauth JC, Goldenberg RL, Bottoms SF, Iams JD, Mercer B, MacPherson C, Thurnau GR. The effect of maternal magnesium sulfate treatment on neonatal morbidity in \leq 1000-gram infants. *Am J Perinatol* 1998; 15: 635-41.
14. Livingston JC, Livingston LW, Ramsey R, Mabie BC, Sibai BM. Magnesium sulfate in women with mild preeclampsia: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 2003; 101: 217-20.
15. Scudiero R, Khoshnood B, Pryde PG, Lee KS, Wall S, Mittendorf R. Perinatal death and tocolytic magnesium sulfate. *Obstet Gynecol* 2000; 96: 178-82.
16. Mittendorf R, Dambrosia J, Pryde PG, Lee KS, Gianopoulos JG, Besinger RE, Tomich PG. Association between the use of antenatal magnesium sulfate in preterm labor and adverse health outcomes in infants. *Am J Obstet Gynecol* 2002; 186: 1111-8.
17. Yavuz Ö, Yavuz T, Özdemir İ, Aşar Y, Somunkıran A, Bundak R. Preeklampşik gebelerde magnezyum sülfat tedavisinin maternal ve neonatal kalsiyum metabolizmasına etkisi. *Ege Pediatri Bülteni* 2005; 12(1): 33-9.
18. Schanler RJ, Smith LG Jr, Burns PA. Effects of long-term maternal intravenous magnesium sulfate therapy on neonatal calcium metabolism and bone mineral content. *Gynecol Obstet Invest* 1997; 43: 236-41.
19. Soltani N, Keshavarz M, Minaai B, Mirershadi F, Asl SZ, Dehpour AR. Effects of administration of oral magnesium on plasma glucose and pathological changes in the aorta and pancreas of diabetic rats. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2005; 32: 604-10.
20. Djurhuus MS, Klitgaard NA, Pedersen KK, Blaabjerg O, Altura BM, Altura BT, Henriksen JE. Magnesium reduces insulin-stimulated glucose uptake and serum lipid concentrations in type 1 diabetes. *Metabolism* 2001; 50: 1409-17.

Hülya ERGÜL KAZIL
Banu ASLAN ŞENTÜRK
Pelin TÜTÜNCÜOĞLU
Fusun ÜSTÜNER

Atatürk Eğitim ve Araştırma
Hastanesi I. Biyokimya ve Klinik
Biyokimya Laboratuvarı- İZMİR

OBEZ KADINLARDA FİBRİNOJEN VE ANTİTROMBİN III DÜZEYLERİ

Fibrinogen and Antithrombin III Levels in
Obese Women

Anahtar Sözcükler:

ATIII, fibrinogen, obezite,
ateroskleroz.

Key Words:

ATIII, fibrinogen, obesity,
atherogenesis.

ÖZET

Çalışmamızın amacı obez bireylerde, aynı zamanda aterojenik risk faktörü de olan iki pre-trombotik belirtecin (yüksek fibrinojen ve düşük Antitrombin III düzeyleri) incelenmesidir. Bu amaçla 32 obez, 21 normal kilolu kadın birey çalışmaya dahil edildi. Her bir bireyin açlık glukoz, insülin, lipid profili, fibrinojen, D-dimer, antitrombin III (AT III), protein C, protein S, düzeyleri ve protrombin (PT), parsiyel tromboplastin (APTT) zamanları tespit edildi. Obez bireylerin fibrinojen, protein S, total kolesterol, LDL-kolesterol, trigliserid ve glukoz düzeyleri kontrol grubuna göre anlamlı yüksekti. AT III ve HDL- kol düzeyleri ise kontrol grubuna göre anlamlı düşük bulundu. Yapılan korelasyon analizinde fibrinogen, protein S, total kolesterol, LDL-kolesterol, trigliserid vücut kütle indeksi (BMI) ile pozitif korele; HDL-kolesterol, PT ve APTT negatif korele bulundu. BMI ve ATIII düzeyleri arasında herhangi bir korelasyon saptanamadı.

Çalışmamızın sonuçları (yüksek fibrinogen, düşük ATIII düzeyleri), obez kadınlarda özellikle tromboza eğilime neden olabilecek hematolojik değişikliklerin olduğunu göstermektedir.

SUMMARY

The aim of this study was to investigate two prethrombotic markers which are risk factors for atherogenesis in obesity. 32 obese and 21 healthy control subjects was included in this study. In all subjects, we analyzed the serum glucose, insulin, lipid pattern, fibrinogen, D-dimer, antithrombin III(AT III), protein C, protein S, prothrombin time (PT) and partial thromboplastin time (APTT) levels. When we compare the obese and the control group, we founded serum fibrinogen, protein S, total cholesterol, LDL- cholesterol, triglycerid and glucose levels were significantly higher in the obese subjects. However, serum AT III and HDL-cholesterol levels were lower in the obese group with respect to the control group. In obese group; fibrinogen, protein S, total cholesterol, LDL-cholesterol, triglycerid levels were positively correlated with body mass index (BMI). However, HDL-cholesterol, PT, APTT levels were negativly correlated with BMI in obese group. There was no correlation between BMI and AT III levels in obese group.

In conclusion; our findings indicate that high fibrinogen levels and low AT III levels may be the cause of thrombosis and haematologic changes in obese subjects.

Yazışma adresi: Dr. Banu ARSLAN ŞENTÜRK
Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi
I. Biyokimya laboratuvarı, İzmir
Tel: 0 232 244 44 44 – 24 46 / 26 47
GSM: 0 505 525 26 15
E-mail: drbarslan@hotmail.com

GİRİŞ

Obezite, vücut kitle indeksinin (BMI) $30\text{kg}/\text{m}^2$ den büyük olması olarak tanımlanır ve dünyadaki major sağlık problemlerinden birisidir. Prevelansının giderek artması ⁽¹⁾ ve obez bireylerdeki mortalite ve morbidite oranının yüksekliği obeziteyi günümüzdeki en önemli sağlık problemlerinden biri haline getirmiştir.

Obezite kardiovasküler hastalık ve venöz tromboembolizm için major risk faktörlerinden birisidir (2,3,4). Obez bireylerdeki trombotik bulguların prevelansındaki artış; insülin direnci, hipertrigliseridemi, düşük HDL-kolesterol düzeyleri gibi çeşitli metabolik ve metabolik olmayan anormalliklerle ilişkilidir (2,5). Bu anormalliklerin her biri çeşitli mekanizmalarla obezlerde artan ateroskleroz ve tromboembolik bulgulara neden olabilir (2). Ancak bu hastalıkların gelişiminde temel olarak metabolik ve nonmetabolik anormallikler ile endotel ve koagülasyon sistemi arasındaki etkileşimin rol oynayabileceği düşünülmektedir.

Hemostatik bozukluklar ile obesite arasındaki ilişki tanımlanmış olsa da henüz tamamen açıklanamamıştır. Yapılan epidemiyolojik çalışmalar fibrinogen, D-dimer gibi protrombotik faktörlerin yüksek plazma düzeylerinin koroner kalp hastalıklarının (KKH) habercisi olduğunu göstermektedir ^(5,6). Obez bireylerde yapılan birçok çalışmada rapor edilen artmış fibrinogen düzeylerinin, ^(7,8,9,10) bu hastalardaki artmış KKH riskine katkıda bulunduğu düşünülmektedir (2,11).

Bunlara ek olarak obez bireylerde koagülasyon faktörleri ve fibrinolitik sistemle ilişkili birçok patoloji saptanmıştır (5,8,10,12,13,14). Ancak fibrinolitik sistem ve koagülasyon inhibisyonundaki önemli faktörler (AT3, protein C gibi) üzerine artmış yağ kitlesinin etkisi hakkında henüz çok az şey bilinmektedir. AT3, protein C ve protein S gibi koagülasyon inhibitörlerinin eksiklikleri derin ven trombozuna yol açmaktadır ve yağ dokusu ile bu risk faktörleri arasındaki ilişkinin obez bireylerdeki artmış KKH riskini açıklayabileceği düşünülmektedir.

Bu çalışmanın amacı, obez kadınlarda BMI ile hemostatik değişkenler (AT III, fibrinogen, D-dimer, PT, APTT) arasındaki ilintinin incelenmesidir. Bunlara ek olarak vücut ağırlığından etkilendiği bilinen

metabolik parametreler (açlık insülini, total kolesterol, HDL- kolesterol, trigliserid) ile hemostatik faktörlerin plazma konsantrasyonları arasındaki ilişki de çalışmaya katılan tüm bireylerde incelenmiştir.

GEREÇ VE YÖNTEM

Calışmaya Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Endokrin Polikliniğine ilk defa başvuran, obezite için herhangi bir tedavi almamış, 32 obez kadın (BMI= $36.6\pm 5.4\text{kg}/\text{m}^2$, yaş= 45.6 ± 11.9) ve kontrol grubu olarak 21 sağlıklı gönüllü kadın (BMI= $20.8\pm 1.7\text{kg}/\text{m}^2$, yaş= 29.2 ± 8) birey alındı. Obez ve kontrol grubundaki bireylerden hipertansiyon, diyabet, kardiovasküler hastalığı olanlar ve oral kontraseptif, hormon replasman tedavisi alanlar dışlandı.

Metabolik parametreler

Tüm bireylerden bir gecelik açlık sonrasında sabah saat 08:00 – 09:00 arasında vakumlu tüplere kan alındı ve örnekler 15 dakika 3.000 rpm’de santrifüj edilerek serumlar ayrıldı.

Tüm örneklerin serum glukoz konsantrasyonları hekzokinaz yöntemi ile; total kolesterol, trigliserid ve HDL-kolesterol düzeyleri enzimatik ölçümlerle Abbott ticari kitleri kullanılarak Abbott Architect C8000 otoanalizöründe ölçüldü (Abbott Laboratories,USA). Serum insülin konsantrasyonları Elecsys® Systems E170 Modular Analytcs otoanalizöründe elektrokemiluminesans ölçüm yöntemiyle Roche ticari kitleri kullanılarak saptandı (Roche, Germany)

Hastaların insülin duyarlılıkları, homeostasis model assessment insulin resistance (HOMA-IR= bazal insülin ($\mu\text{U}/\text{ml}$) x glukoz (mmol/L) / 22.5) formülüne göre hesaplandı (15).

Hemostatik parametreler

Kan örnekleri %3.8 sitrat içeren vakumlu tüplere alındı. Plasma PT, APTT, fibrinogen ve D-dimer düzeylerinin ölçümü aynı gün içinde yapılırken, AT III, protein C ve Protein S ölçümleri için örnekler 2500 rpm’de 15 dakika santrifüj edildikten sonra, plazmalar -20°C ’de saklanarak, 15 gün içerisinde çalışıldı.

Fibrinogen Clauss yöntemine göre, D-dimer, protein S otomatize lateks immunoturbidimetri yöntemi ile, Protein C ve AT III kromojenik ölçüm yöntemiyle,

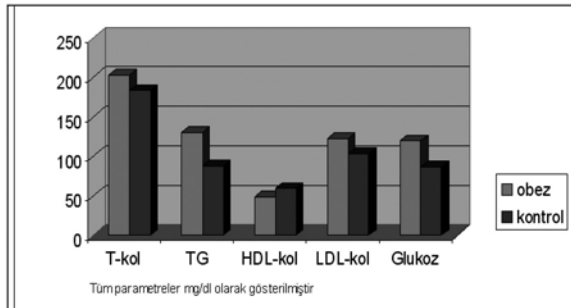
PT ve APTT foto- optik ölçümle ACL Futura koagülasyon cihazında (Beckman Coulter, France) ticari kitler kullanılarak ölçüldü (Instrumentation Laboratory, Italy).

İstatistik

Tüm istatistiksel analizler SPSS (version 11.0; SPSS Inc, Chicago, IL, USA) kullanılarak yapıldı. Veriler % 95 güven aralığında ortalama \pm standart sapma (SD) olarak verildi. Gruplar arasındaki farklılıklar Independent Student T Testi kullanılarak saptandı. Değişkenler arasındaki ilişkinin değerlendirilmesinde Pearson korelasyon katsayısı (r) kullanıldı. $p < 0.05$ anlamlı farklılık olarak kabul edildi.

BULGULAR

Tablo 1’de çalışmaya katılan obez ve obez olmayan bireylerin hemostatik ve metabolik parametrelerinin sonuçları görülmektedir. Obez bireyler kontrol grubu ile karşılaştırıldıklarında AT III düzeyleri kontrol grubuna göre düşük bulundu ($p=0.046$). Fibrinogen ($p = 0.000$), Protein S ($p = 0.002$) düzeyleri obezlerde anlamlı derecede yüksek bulundu. Protein C ($p=0.518$) ve D-dimer ($p=0.352$) düzeyleri ise obez bireylerde normal gruptan farklı değildi. Plazma PT ve APTT düzeyleri obez grupta kontrol grubuna göre düşük bulundu (sırasıyla $p=0.000$, $p=0.000$), Grafik 1.



Grafik 1. Obez bireylerin metabolik parametrelerinin kontrol grubu ile karşılaştırılması

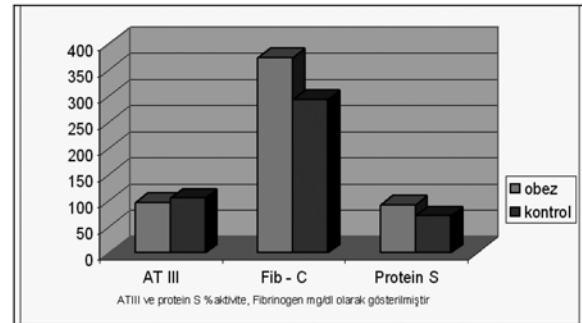
Obez bireyler ile kontrol grubu metabolik parametreler açısından karşılaştırıldıklarında beklenen şekilde obezlerde glukoz, total kolesterol, LDL-kolesterol ve trigliserid düzeyleri yüksek (sırasıyla $p=0.005$, $p=0.035$, $p=0.014$, $p=0.002$), HDL- kolesterol düzeyleri anlamlı düşük bulundu ($p= 0.001$). Ancak

serum insülin düzeyleri arasında anlamlı bir farklılık yoktu ($p= 0.229$), Grafik 2.

Tablo 1. Obez ve obez olmayan bireylerin hemostatik ve metabolik parametrelerinin sonuçları

“	OBEZ	KONTROL
	Ortalama \pm Standart sapma	Ortalama \pm Standart sapma
Yaş	45.6 \pm 11.9*	29.2 \pm 8
BMI	36.6 \pm 5.4*	20.8 \pm 17
AT III	96.5 \pm 16.8**	104.9 \pm 9.7
Fibrinogen	373 \pm 56*	294 \pm 48
D-dimer	73.6 \pm 7.6	81.4 \pm 27.11
PT	13.2 \pm 0.9*	14.5 \pm 0.9
APTT	29.7 \pm 4.8*	35.3 \pm 5.6
Protein C	89.4 \pm 13.6	86.7 \pm 13.1
Protein S	92 \pm 25.2*	70.8 \pm 14.9
Glukoz	119 \pm 48.7*	87 \pm 11
Total kolesterol	203 \pm 43**	183 \pm 14
Trigliserid	131 \pm 54*	88 \pm 32
HDL-Kol	49.9 \pm 11.4*	59.9 \pm 7.8
LDL-Kol	123 \pm 32**	103 \pm 13
İnsülin	12 \pm 6.1	9.6 \pm 7.3
HOMA-IR	2,91 \pm 1,13*	1,76 \pm 1,01

* $p < 0.01$, ** $p < 0.05$



Grafik 2. Obez bireylerin hemostatik parametrelerinin kontrol grubu ile karşılaştırılması

BMI ile hemostatik ve metabolik parametreler arasındaki ilişki korelasyon analizi yapılarak değerlendirildi ve sonuçları Tablo 2’de özetlendi. BMI ile PT, APTT arasında negatif bir korelasyon saptanırken, fibrinogen ve protein S arasında pozitif korelasyon gözlemlendi. ATIII ve protein C ile BMI arasında herhangi bir ilişki saptanamadı. Metabolik parametreler değerlendirildiğinde BMI glukoz, trigliserit ve LDL- kolesterol ile pozitif, HDL-kolesterol ile negatif korele bulundu.

Tablo 2. Obez bireylerin korelasyon analizi sonuçları

	BMI	PT	APTT	Fib-C	ATIII	PS	PC
TG	p= 0.006 r= 0.370						
HDL-kol	p= 0.000 r= -0.465						
LDL-kol	p= 0.012 r= 0.350						
Glukoz	p= 0.04 r= 0.278						
BMI		p= 0.001 r= -0.451	p= 0.000 r= -0.538	p= 0.000 r= 0.605	p= 0.175 r= -0.189	p= 0.000 r= 0.574	p= 0.204 r= 0.193
Kilo							p= 0.038 r= 0.333

TARTIŞMA

MObezite hipertansiyon, dislipidemi ve diyabet ile ilintili kardiyovasküler hastalıklar için major bir risk faktörü olmasının yanı sıra, arteriyel ve venöz tromboz için de önemli bir risk faktörüdür (2,16,17). Yapılan çalışmalar aynı zamanda aterosklerotik risk göstergelerinden de olan iki pro-trombotik belirtecin (fibrinogen ve AT III'ün), obez bireylerdeki değişimlerinin tromboz ve kardiyovasküler hastalık gelişiminde rol oynayabileceğini düşündürmektedir (18,19).

Biz obez kadınlarda hemostatik değişiklikleri değerlendirmeyi amaçladığımız çalışmamızda, birçok hemostatik parametre ile BMI arasında güçlü bir ilişki tespit ettik.

Kadın ve erkek obez bireylerde plazma fibrinogen düzeyleri ile artan BMI arasındaki pozitif ilişki daha önce yapılan birçok çalışmada rapor edilmiştir (20,21,22,23,24,25,26). Ancak bu ilişkinin kadınlarda erkeklerden daha belirgin olduğunu destekleyen çalışmalar da bulunmaktadır (20,27) ve Framingham çalışmasında da yalnızca obez kadınlarda vücut ağırlığıyla fibrinogen arasında korelasyon saptanırken erkeklerde bu ilişki belirlenmemiştir (21). Bizim çalışmamızda bu bulguları destekler şekilde fibrinogen düzeyleri obez kadınlarda yüksek bulundu. Ayrıca BMI ile fibrinogen düzeyleri arasında pozitif korelasyon saptandı.

Daha önce obez bireylerde yapılmış birçok çalışmada plazma AT III düzeylerinde düşüş rapor edil-

miştir. Bu düşüş hemostatik dengenin trombotik bulgular lehine bozulmasının nedenlerinden biri olarak görülmektedir. Polac ve arkadaşları obez kadınlarda yaptıkları çalışmada AT III düzeylerini düşük rapor etmişlerdir (28). Batist ve arkadaşlarının morbit obezlerde yaptıkları bir başka çalışmada da benzer şekilde ATIII düzeyleri düşük bulunmuş ve bu bireylerde kilo kaybı ile değerlerin normal düzeylere döndükleri tespit edilmiştir (29). Benzer sonuçlar Ferlito ve arkadaşlarının obez bireylerde yaptıkları çalışmada da elde edilmiştir (25). Obez çocuklarda yapılan Cacciari ve arkadaşlarının çalışması da obez bireylerdeki ATIII düşüklüğünü desteklemekte, obez çocukların da erişkin bireyler gibi tromboembolizm açısından artmış risk altında olduklarını göstermektedir (30). Bizim çalışmamızda tüm bu çalışmalarla benzer şekilde ATIII düzeyleri obez bireylerde düşük bulunmuştur.

Çalışmamızın sonuçları (yüksek fibrinogen, düşük AT III düzeyleri), obez kadınlarda özellikle tromboza eğilime neden olabilecek hematolojik değişikliklerin olduğunu göstermektedir. Ayrıca tespit ettiğimiz düşük PT ve APTT düzeyleri de bu bulgularımızı desteklemektedir. Obez bireylerdeki prokoagulan faktörlerde tespit edilen artış ve bozulmuş fibrinolizis bu kişilerdeki artmış kardiyovasküler ve serebrovasküler hastalıkların sebeplerinden biri olabilir. Bunların yanı sıra obez bireylerdeki trombotik bulguların, bizim de çalışmamızda tespit ettiğimiz insülin direnci, düşük HDL-kol, artmış trigliserid ve

LDL-kol düzeyleri gibi kardiyovasküler hastalıklar için tanımlanmış risk faktörleri olan metabolik ve nonmetabolik anormalliklerle ilişkili olduğu düşünülmektedir. Bu anormalliklerin her biri hastalardaki artmış koroner kalp hastalığı riskine katkıda bulunabilir.

Tüm bu bulgular ve obezitenin dünyada hızla artmakta olan prevalansı göz önüne alındığında obezite, yüksek adipoz doku kütlesi ve dağılımının patofizyolojik sonuçlarının üzerinde daha önemle durulması gerektiğini düşünmekteyiz.

KAYNAKLAR

1. Webber LS, Bedimo-Rung AL. The obesity epidemic : incidence and prevalence. *J La State Med Soc* 2005; 157 (1): 3-11.
2. Hubert H, Feinleib M, McNamara PM, Castelli WP. Obesity as an independent risk factor for cardiovascular disease: a 26-year follow up of participants in the Framingham Study. *Circulation* 1983; 67:968-977.
3. Goldhaber SZ, Grodstein F, Stampfer MJ, Manson JE, Colditz GA, et al. A prospective study of risk factors pulmonary embolism in women. *JAMA* 1997; 277: 642-645.
4. Hansson PO, Eriksson H, Welin L, Svardsudd K, Wilhelmsen L. Smoking and abdominal obesity: risk factors for venous thromboembolism among middle-aged men: 'the study of men born before 1913. *Arch Intern Med* 1999; 159:1886-1890.
5. Meade TW, Brozovic M, Chakrabati R, Haines AP, Imenson JD, et al. Haemostatic function and ischaemic heart disease: Principal result of the Northwick Park Heart Study. *Lancet* 1986; 2:533-537.
6. Merlini PA, Bauer KA, Oltrona L, Ardissonio D, Cattaneo M, et al. Persistent activation of coagulation mechanism in unstable angina and myocardial infarction. *Circulation* 1994; 90: 61-68.
7. Krobot K, Hense HW, Cremer P, Eberle E, Keil U. Determinants of plasma fibrinogen: Relation to body weight, waist-to-hip ratio, smoking, alcohol, age and sex. Result from the second MONICA Augsburg Survey, 1989-1990. *Arterioscler Thromb* 1992; 12:780-788.
8. Bara L, Nicaud V, Tired L, Cambien F, Samama MM. Expression of paternal history of premature myocardial infarction on fibrinogen, factor VIIc and PAI-I in European off spring- The EARS Study. *Thromb Haemost* 1994; 71(4): 434-440.
9. Falsom AR, Wu KK, Shahar E, Davis CE. Association of hemostatic variable with prevalent cardio vascular disease and asymptomatic carotid artery atherosclerosis. The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study Investigators. *Arterioscler Thromb*. 1993; 13(12):1829-1836.
10. Green D, Ruth KJ, Falsom AR, Liu K. Hemostatic factors in the Coronary Artery Risk Development in Young Adults (CARDIA) Study. *Arterioscler Thromb* 1994; 14(5): 686-693.
11. Kissebah Ah, Krakower GR. Regional adiposity and morbidity. *Physiol Rev* 1994;74:781-811.
12. Hamsten A, De Faire U, Walldius G, Dahlen G, Szamosi A, et al. Plasminogen activator inhibitor in plasma: Risk factor for recurrent myocardial infarction. *Lancet* 1987; 2:3-8.
13. Heinrich J, Balleisen L, Schulte H, Assmann G, Van de Loo J. Fibrinogen and factor VII the prediction of coronary risk. Result from the PROCAM study in healthy men. *Arterioscler Thromb* 1994; 14:54-59.
14. Conlan MG, Falsom Ar, Finch A, Davis CE, Sorlie P, et al. Associations of factor VIII and von Willebrand factor with age, race, sex and risk factors for atherosclerosis. The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Thromb Haemost* 1993; 70(3): 380-385.
15. Howard G, Bergman R, Wagenknecht LE, Hafnerr SM, Savage PJ, et al. Ability of alternative indices of insulin sensitivity to predict cardiovascular risk: comparison with the 'Minimal Model'. Insulin Resistance Atherosclerosis Study (IRAS) Investigators. *Ann Epidemiol* 1998; 8(6):358-69.
16. Valle M, Gascon F, Martos R, Ruz FJ, Bermudo F, et al. Infantile obesity : a situation of atherothrombotic risk? *Metabolism* 2000; 49:672-675.
17. Coleman MP, Key TJA, Wang DY, Hermon C, Fentiman IS, et al. A prospective study of obesity, lipids, apolipoproteins and ischemic heart disease in women. *Atherosclerosis* 1992; 92:177-185.
18. Wells PS, Balajehman MA, Henderson P. The prevalence of antithrombin deficiency in healthy blood donors. *Am. J. Hematol*. 1994; 4:321-324.
19. Tait RC, Walker ID, Perry DJ, Carrel RW, Islam SIA, et al. Prevalence of antithrombin III deficiency subtypes in 4000 healthy blood donors. *Thromb Haemost* 1991; 77:360-364.
20. Danesh J, Whincup P, Walker M, Lennon L, Thomson A, et al. Fibrin D-dimer and coronary heart disease: prospective study and meta-analysis. *Circulation* 2001; 103:2323-2327.
21. Kannel WB, Wolf PA, Castelli WP, D'Agostino RB. Fibrinogen and the risk of cardiovascular disease. The Framingham study. *JAMA* 1987; 258:1183-1186.
22. Bowles LK, Cooper JA, Howarth DJ, Miller G.J, MacCallum P. Associations of haemostatic variables with body mass index: a community-based study. *Blood Coagulation and Fibrinolysis* 2003; 14:569-573.

23. De Pergola G, De Mitrio V, Sciaraffia M, Pannacciulli N, Minenna A, et al. Lower Androgenicity is associated with higher plasma levels of prothrombotic factors irrespective of age, obesity, body fat distribution, and related metabolic parameters in men. *Metabolism* 1997; 46:1287-1293.
24. Chan P, Lin TH, Pan WH, Lee YH. Thrombophilia associated with obesity in ethnic Chinese. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1995; 19:756-759.
25. Ferlito S, Palermo A, Mazzone D, Condorelli M, Papalia D. Fibrinogen and antithrombin III in obese subjects. *Minerva Endocrinol* 1990; 15:145-148.
26. Avellone G, Di Garbo V, Cordova R, Ranelli G, De Simone R, et al. Coagulation, fibrinolysis and haemorheology in premenopausal obese women with different body fat distribution. *Thromb Res* 1994; 75:223-231.
27. Woodward M, Lowe GD, Runley A, Tunstall-Pedoe H, Philippou H, et al. Epidemiology of coagulation factors, inhibitors and activation markers: the Third Glasgow MONICA Survey. II. Relationships to cardiovascular risk factors and prevalent cardiovascular disease. *Br J Haematol* 1997; 97:785-797.
28. Polac I, Stachowiak G, Jedrzejczyk S, Pertynski T, Sobczuc A, et al. Assessment of fat tissue distribution impact on select prothrombin and fibrinolytic factors in pre- and postmenopausal women. *Ginekol Pol.* 2000; 71(9): 1083-1088.
29. Batist G, Bothe AJr, Bern M, Bistran BR, Blackburn GL. Low antithrombin III in morbid obesity: return to normal with weight reduction. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 1983; 7(5):447-449.
30. Cacciari E, Coccheri S, Bergamaschi R, Fortunato G, Balsamo A, et al. Hemostatic balance alterations in obese children. *Acta Paediatr Scand.* 1982; 71(3):479-484.

Ferit SOYLU
Ersöz İNCE
Levent ERKAN
Esra ŞENTÜRK
Fatih TUNCEL
Cenk GEZER

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

III. TRİMESTER PREEKLAMPTİK GEBELERDE KALSİYUM METABOLİZMASI

The Calcium Metabolism of Preeclamptic Women in
the Third Trimester

Anahtar Sözcükler:

Preeklampsi, kalsiyum,
parathormon

Key Words:

Preeclampsia, calcium,
parathormone

ÖZET

III. Trimesterdeki preeklampşik ve normal gebelerde kalsiyum ve parathormon düzeylerini ölçmek ve kalsiyum metabolizmasındaki değişiklikleri incelemek amacıyla Mayıs 2004- Mayıs 2005 tarihleri arasında Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi'ne başvuran 24-36 gebelik haftasındaki 46 gebe (21 normal gebe, 25 preeklampşik gebe) serumunda PTH ve Ca çalışıldı. Normal gebelerin serum kalsiyum düzeyleri (8,9±0,9 mg/dl), preeklampşik gebelerin kalsiyum düzeyleri (7,8±0,4 mg/dl) ile karşılaştırıldığında istatistiksel açıdan anlamlı yüksek bulundu (p=0.00). Normal gebelerin serum PTH düzeyleri ortalaması 31,7±7,2 pg/ml iken, preeklampşik gebelerin serum PTH düzeyleri ortalaması 47,8±5,1 pg/ml ile karşılaştırıldığında istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmadı (p>0,05). Sonuç olarak biz bu çalışmamızda, preeklampşik gebelerde düşük kalsiyum saptanmamıza rağmen serum PTH düzeylerinde fark saptayamadık

SUMMARY

To determine the calcium and parathormone levels of both the normotensive pregnancies and preeclamptic pregnant in the third trimester, and to assess the changes in the calcium metabolism. We studied, 46 pregnancies of 24-36 weeks gestation (21 normotensive, 25 preeclamptic pregnant) who were admitted to Atatürk Education and Research Hospital between May 2004-May 2005. Serum parathormone (PTH) and calcium (Ca) levels were evaluated. Serum Ca levels of the normotensive pregnancies (8,9±0,9 mg/dl) were compared with the levels of the preeclamptic pregnant (7,8±0,4 mg/dl), results were high and statistically found meaningful (p=0,00). Mean serum parathormone levels of normotensive pregnancies and preeclamptic pregnant were 31,7±7,2 pg/ml and 47,8±5,1 pg/dl and statistically significant difference was not detected (p>0,05). As a result although the calcium level of the preeclamptic pregnant were lower, there was no difference found for the serum PTH levels.

GİRİŞ VE AMAÇ

Gebelikte bir kadının kalsiyum metabolizmasında önemli değişiklikler olur. Fetal kemiklerin şekillenmesi için fazla miktarda kalsiyum gerekir. Kalsiyum (Ca) plazmada %40-45 albumine bağlı; %5-10 çeşitli anyonlar ile kompleks yapmış; kalanı da iyonize halde

Yazışma adresi: Dr. Ferit SOYLU

İzmir Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi

2. Kadın Hastalıkları ve Doğum Servisi

Tel: 0 232 244 44 44/ 23 35

E mail: feritsoylu@yahoo.com

bulunur. Sadece iyonize Ca hücrelerde fizyolojik etkiler oluşturabilir. Gebelik sırasında annenin serum kalsiyum ve serum albumin konsantrasyonlarının her ikisi de progresif olarak düşer; termde kalsiyumda %10 ve albuminde %20 düşüş olur. Gebe olmayan kadınlarda günlük kalsiyum ihtiyacı 150 mg dan ikinci trimesterde 400 mg'a çıkar.

Paratiroid hormon (PTH) peptid yapıda bir hormondur. PTH kemik rezorpsiyonunu stimule ederek, renal tubuler kalsiyum reabsorpsiyonunu artırarak ve böbrek tarafından sentez edilen kalstriol sentezini artırarak serum iyonize kalsiyum seviyesini düzenler. PTH salınımında en önemli regülatuar etki plazma iyonize kalsiyum seviyesinin negatif feedback etki yapmasıdır. Gebelik sırasında PTH'nin aktif formunun serum konsantrasyonlarında ortalama %40-50 gibi bir düşme olur. Birinci trimesterde görülen bu azalmayla birlikte PTH seviyesi 2. ve 3. trimesterde değişmez.

Gebe olmayan hastalarda ve kronik hipertansiyonlu hastalarda kalsiyum metabolizması ile ilgili çok sayıda literatür bilgisi olmakla birlikte, preeklantik hastalarda kalsiyum metabolizması, 1.25 D3 vitamin seviyeleri ve PTH seviyeleri ile ilgili çalışmalar güncelliğini korumaktadır.

Biz bu çalışmada serum düzeltilmiş kalsiyum ve paratroid hormon seviyelerine baktık. Preeklampsi etyolojisinde PTH'nun etkisinin olup olmadığını ve preeklantik hastalarda serum Ca seviyesinin PTH ile ilişkisini araştırdık.

GEREÇ VE YÖNTEM

Mayıs 2004- Mayıs 2005 tarihleri arasında Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi'ne başvuran son adet tarihine göre 24-36 gebelik haftasındaki 46 gebe (21 normal gebe, 25 preeklantik gebe) çalışmaya dahil edildi. Çalışmaya dahil edilen preeklantik hastalarda proteinüri (>0.3 gr/24 saat), ödem (++) pretibial ödem), hipertansiyon (sistolik 160 mm Hg, Diastolik 90mm Hg) mevcuttu.

Hastalardan kan örnekleri, hastaneye başvurduktan 24 saat içinde toplandı. Hemolizli alınan kan örnekleri tekrarlandı; kan örnekleri 3000 rpm devirde 5

dakika santrifüj edildi. Elde edilen serum örnekleri -20°C'de analiz edilinceye kadar saklandı. Olgularda serum PTH ve Ca çalışıldı. Serum PTH düzeyleri, kemilüminesans immün ölçüm yöntemiyle çalışıldı. Serum kalsiyum düzeyleri, türbidimetrik yöntemle çalışıldı. İstatistiksel analizler, SPSS 11.0 for Windows programı ile değerlendirildi. İki grup ortalaması karşılaştırmalarında, Mann-Whitney testi kullanıldı ve p<0.05 değeri anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmaya alınan toplam 46 olgudan 25 preeklantik hastanın yaş ortalaması 24,8±4.2; 21 normal genenin yaş ortalaması 23,5±4.1 idi. Preeklantik hastaların gebelik haftası ortalaması 32,4±4.2, normal gebelerin gebelik haftası ortalaması 33,5±3,1 saptandı. Parite ise preeklantiklerde ortalama 0.64±0.95, normal gebelerde 0.8±1.18 olarak bulundu (Tablo 1)ç

Tablo 1.

	Normal Gebeler (n=21)	Preeklantik gebeler (n=25)
Maternal yaş	23,5±4,1	24,8±4,2
Parite	0,8±1,18	0,64±0,95
Gebelik haftası	33,5±3,1	32,4±4,2

Maternal serum paratroid hormon ve kalsiyum düzeylerinin ortalama değerleri ve standart sapmaları Tablo 2'de gösterilmiştir. Normal gebelerin serum kalsiyum düzeyleri (8,9±0,9 mg/dl), preeklantik gebelerin kalsiyum düzeyleri (7,8±0,4 mg/dl) ile karşılaştırıldığında istatikselsel açıdan anlamlı yüksek bulundu (p=0.00). Normal gebelerin serum PTH düzeyleri ortalaması 31,7±7,2 ug/dl iken, preeklantik gebelerin serum PTH düzeyleri ortalaması 47,8±5,1 ug/dl idi. İki grup arasında, serum PTH düzeyleri açısından karşılaştırıldığında istatikselsel açıdan anlamlı fark saptanmadı (p>0,05).

Tablo 2. Maternal serum PTH ve kalsiyum düzeyleri

	Normal gebe	Preeklantik gebe	P değeri
Paratroid hormon	31,7±7,2 ug/dl	47,8±5,1 ug/dl	0,61
Kalsiyum	8,9±0,9 mg/dl	7,8±0,4 mg/dl	0,00

TARTIŞMA

Gelişmekte olan fetusun maternal kalsiyum metabolizması üzerindeki etkileri özellikle gebeliğin sonlarına doğru belirginleşir. 3. Trimesterde, fetal iskelet sisteminde yaklaşık 200 mg/gün kalsiyum depo edilir. Bu şekilde total kalsiyum birikimi 25-30 gr'ı bulur. Aynı zamanda, gebeliğin sonlarına doğru ürener kalsiyum atılımı gebe olmayanlara göre yaklaşık 2 kat artar (1-2).

Wooster ve ark. tarafından yapılan çalışmalarda preeklampitik hastalarda hipokalsemi ve hiperkalsemi genel olarak tespit edilmekle birlikte PTH seviyeleri ile ilgili olgular farklılık göstermektedir (1).

Smith, Knudson ve ark. serum ve idrar kalsiyum seviyelerindeki değişiklikler artmış gastrointestinal kalsiyum absorpsiyonu ve artmış glomeruler filtrasyon ve artmış fetal kullanım ile ilişkilendirilmektedir (2-4).

Anneden bebeğe artan kalsiyum transferi, artmış idrar kalsiyum atılımı ve hipokalsemiye rağmen ilginç olarak gebelerde iskelet sistemi deminerilizasyonuna ait çok fazla bulgu yoktur.

Gebelerde intestinal kalsiyum absorpsiyonunda günlük 0.8-1.5 gr'lık artış olmakta olup bu durum 1.25-dihidroksivitamin (1.25 D3)'deki 2-3 katlık artışla açıklanmaktadır (3). 1.25 D3'ün gebelikteki artışının nedeni tam olarak açıklanmış değildir. İnaktif vitamin D'nin aktif formu olan 1.25 D3'e konversiyonu için bilinen en iyi uyarı PTH'un distal tubullerdeki etkisidir.

Narod ve ark. çalışmalarında gebelerde PTH'un artmayıp tersine sabit kaldığını ya da azaldığını göstermişlerdir (5-6). Bizim çalışmamızda ise normal gebelerde ve preeklampitik gebelerde PTH seviyeleri arasında farklılık gözlemedik (p: 0.61). Bork ve ark. çalışmalarında fetoplazental ünitenin kendisinin 1.25D3 ürettiğini ve nefrektomili gebe hayvanlarda maternal dolaşımında da plazental 1.25 D3 bulunduğunu göstermektedir (7-8). Bizim sonuçlarımız da buna paralel olarak, gebelerdeki 1.25 D3 artışının fetoplazental kökenli olduğunu düşündürmektedir.

Miki Y. ve ark. tarafından yapılmış çalışmada gebelikte total kalsiyum seviyeleri, artmış GİS absorpsiyonuna rağmen azalmakta olup, bu durum genel olarak serum albuminin dilüsyonel azalmasına bağlanmıştır. Bununla birlikte serum iyonize kalsiyum seviyeleri değişmediği bildirilmiştir (9).

Epidemiyolojik çalışmalar diyetteki kalsiyum eksikliğinin gebeliğin hipertansif hastalığıyla bağlantılı olduğunu düşündürmektedir. Esansiyel hipertansiyon bazı sub gruplarda da kalsiyum eksikliğinin rolü olduğu gözlemlenmiştir.

Preeklampitik hastaların günlük ve fraksiyonel idrar kalsiyum atılımının normal gebelere hatta kronik hipertansiyonlu gebelere oranla önemli ölçüde azaldığı da gözlenmiştir (10). Ciddi preeklampitik hastalarda 1.25 D3 seviyelerinin de normotansif gebelere göre önemli ölçüde düşük olduğu tekrarlayan çalışmalarda gösterilmiştir (11-12).

Arason A., ve ark. preeklampitik hastalarda yüksek PTH seviyeleri tespit etmişler ise de bu durum diğer çalışmalar ile desteklenmemiştir (13-14). Bizim çalışmamızda da PTH seviyelerinde farklılık gözlenmemiştir. Malas No ve ark. da yaptıkları çalışmalarında preeklampitik hastalarda yüksek parathormon seviyeleri tespit etmişlerdir (18). 1.25 D3 seviyesindeki primer azalma veya düşük kalsiyum içerikli diyet intestinal kalsiyum emilimini azaltarak serum iyonize kalsiyum seviyelerinde de azalmaya yol açmaktadır.

Gayther, ve ark tarafından yapılan çalışmada preeklampitik hastalarda sellüler kalsiyum metabolizmasında da (ör: trombositler) bozukluklar gösterilmiştir (15-16). Ancak bu gözlemlerin klinik önemleri açıklanabilmiş değildir. Trombositlerdeki intasellüler serbest kalsiyum preeklampside gözlenen artmış trombosit aktivasyonunu açıklayabileceği gibi vasküler düz kaslar ve lenfositleri de içeren jenarilize bir defekti de gösteriyor olabilir.

Hoyo M ve ark. kalsiyum beslenme desteği yapılan gebelerde preeklampsi riskinde %45-75 arasında azalma saptamışlardır (17). Bu da hipokalseminin, preeklampsi sonucu gelişebileceği gibi etyolojisinde

rol oynayabileceğini göstermektedir. Bizim çalışmamızda da preklamptik gebelerde saptanan hipokalseminin etyolojide rol alabileceği gibi preklampsi sonucu da gelişebileceğini desteklemektedir.

Gebe olmayan ve kronik hipertansiyonlu hastalarda kalsiyum metabolizması ayrıntılı olarak çalışılmış olmasına rağmen preklamptik hastalar ile ilgili bilgilerimiz yeterli değildir.

Bizim çalışmamızın preklamptik gebelerdeki kalsiyum metabolizmasının açıklanmasına ışık tutacağı görüşündeyiz.

KAYNAKLAR

1. Wooster R, Bignell G, Lancaster JM, et al. Identification of the breast cancer susceptibility gene BRCA2. *Nature* 1995; 378: 789-92.
2. Smith DP, Eng C, Ponder BA. Mutations of the RET proto-oncogene in the multiple endocrine neoplasia type 2 syndromes and Hirschsprung disease. *J Cell Sci Suppl* 1994; 18: 43-49.
3. Hall JM, Lee MK, Newman B, et al. Linkage of early-onset breast cancer to chromosome 17q21. *Science* 1990; 250: 1684-1689.
4. Knudson, AG. All in the (cancer) family. *Nature Genet* 1993; 5: 103-104.
5. Narod SA, Feunteun J, Lynch HT, et al. Familial breast-ovarian cancer locus on chromosome 17q12-q23. *Lancet* 1991; 338: 82-83.
6. Wu LC, Wang ZW, Tsan JT, et al. Identification of a RING protein that can interact in vivo with the BRCA1 gene product. *Nature Genet* 1996; 14: 430-440.
7. Bork P. Hundreds of ankyrin-like repeats in functionally diverse proteins: Mobile modules that cross phyla horizontally. *Protein Struct Funct Genet* 1993; 17: 363-374.
8. Ford D, Easton DF, Bishop DT, et al. Risks of cancer in BRCA1-mutation carriers: Breast Cancer Linkage Consortium. *Lancet* 1994; 343: 692-695.
9. Miki Y, Swensen J, Shattuck-Eidens D, et al. A strong candidate for the breast and ovarian cancer susceptibility gene BRCA1. *Science* 1994; 266: 66-71.
10. Spigelman AD, Murday V, Phillips RK. Cancer and the Peutz-Jeghers syndrome. *Gut* 1989; 30: 1588-1590.
11. Easton DF, Bishop DT, Ford D, et al, and the Breast Cancer Linkage Consortium: Genetic linkage analysis in familial breast and ovarian cancer: Results from 214 families. *Am J Hum Genet* 1993; 52: 678-701.
12. Easton DF, Ford D, Bishop DT, and the Breast Cancer Linkage Consortium: Breast and ovarian cancer incidence in BRCA1-mutation carriers. *Am J Hum Genet* 1995; 56: 265-271.
13. Arason A, Barkardottir RB, Egilsson V. Linkage analysis of chromosome 17q markers and breast-ovarian cancer in Icelandic families, and possible relationship to prostatic cancer. *Am J Hum Genet* 1993; 52: 711-717.
14. Couch FJ, Farid LM, deShano ML, et al. BRCA2 germline mutations in male breast cancer cases and breast cancer families. *Nature Genet* 1996; 13: 123-125.
15. Gayther SA, Warren W, Mazoyer S, et al. Germline mutations of the BRCA1 gene in breast and ovarian cancer families provide evidence for a genotype-phenotype correlation. *Nature Genet* 1995; 11: 428-433.
16. Miyoshi Y, Nagase H, Ando H, et al. Somatic mutations of the APC gene in colorectal tumors: Mutation cluster region in the APC gene. *Hum Mol Genet* 1992; 1: 229-233.
17. Hojo M. Suthanthiran Lymphocyte intracellular free calcium concentration is increased in preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 180(5): 1209-14.
18. Malas NO, Shurideh ZM. *Saudi Med J* 2001; 22(10): 868-71.
19. Curtis NE, King RG, Mosely JM, Ho PW Placenta 1998; 19(8): 595-601.

Aslı Gamze ŞENER
İlhan AFŞAR
Sevin KIRDAR
Nükhet KURULTAY

Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Lab./İzmir

* Adnan Menderes Üni.Tıp Fak. Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji AD /Aydın

HEPATİT B VİRUS (HBV) SEROLOJİSİNDE SALT ANTiHBC POZİTİFLİĞİNİN OKÜLT HBV İNFEKSİYONU YÖNÜNDEN ÖNEMİ

The Importance of Antihbc Positivity for Occult Hepatitis B Virus (Hbv) Infection in Hbv Serology

Anahtar Sözcükler:

Gizli hepatit B infeksiyonu, HBV DNA, antiHbc total

Key Words:

Occult hepatitis B infection, HBV DNA, antiHbc total

ÖZET

Gizli hepatit B virus (HBV) infeksiyonu HBsAg negatifliği ile seyreden HBV infeksiyonudur. Bu olgularda genellikle düşük düzeyde HBV DNA saptanır. Salt antiHbc gizli HBV infeksiyonu ile ilişkili olabilir. Bu amaçla çalışmamızda laboratuvarımıza kabul edilen 240 hasta serumu salt anti-HBc pozitifliği ve viral genom yükü yönünden incelendi.

HBV DNA ve HCV RNA, "RoboGene® Quantification kit" ile ekstraksiyonu yapıldıktan sonra eşzamanlı polimeraz zincir reaksiyonu yöntemi, ABI prism 7700 ile çalışıldı. Serolojik göstergeler kemilimunesan yöntemi yöntemi ile belirlendi.

Hastalardan 11'i yalnız anti-HBc total pozitif olarak bulundu. HBV DNA düzeyi 11 hastanın sekizinde 10^3 genom/ml, birinde 10^4 genom/ml iken iki hastada (%18.2) viral genom saptanmadı. HBV DNA düzeyi 10^3 genom/ml olan sekiz hastanın ikisinde HCV RNA 10^4 genom/ml olarak belirlendi.

Sonuç olarak salt anti-HBc pozitifliği gizli HBV infeksiyonunu gösterebilir. Bu olgular geniş çalışma gurupları ile çalışılarak araştırılmaktadır.

SUMMARY

Occult hepatitis B virus (HBV) infection is generally defined as the detection of HBV DNA in the serum or liver tissue of patients who test negative for hepatitis B surface antigen. In most cases occult HBV infection is related to low level HBV infection with subdetectable levels of HBsAg. Only AntiHbc total positivity may be related to occult HBV infection. Aim of this study was to detection HBV DNA level in patients that only antiHbc total positive. Totally 240 serum samples were screened for the presence of HBV DNA with realtime PCR (Applied Biosystems, Foster

Yazışma adresi: Dr. Aslı Gamze ŞENER
Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Lab./İzmir
Tel : 0 232 244 44 44-24 39
GSM : 0 532 302 44 34
E-posta: agsener@gmail.com

City,CA) and for hepatitis markers with chemiluminescence (VITROS, orthoclinical diagnostics).Only antiHBc total was positive in 11 of 240 patients.HBV DNA was 10^3 genome/ml in 8, 10^4 genome/ml in 1of 11 patients.No HBV DNA was detected in 2 of 11 patients.HCV RNA was detected as 10^4 genome/ml in 2 of 8 patients that HBV DNA was 10^3 genome/ml.Consequently,only antiHBc total positivity may be indicate occult HBV infection.This cases should be investigated with extensive study group.

GİRİŞ VE AMAÇ

Gizli hepatit B virus (HBV) infeksiyonu HBsAg negatif hastaların serum veya karaciğer dokusunda HBV DNA'nın saptanması olarak tanımlanmaktadır (1).Bu hastaların çoğunda antiHBs ve/veya antiHBc pozitifdir.Gizli hepatit olgularının %20'sinde ise HBV DNA dışında tüm HBV serolojik göstergeleri negatiftir (2).Kronik HCV ve HBV infeksiyonunun beraber bulunduğu hastalarda HBV DNA düzeyinin daha düşük bulunduğu ve HBsAg negatifliğinin daha sık görüldüğü bildirilmektedir (3).Akut HBV infeksiyonu sonrasında iyileşen hastalarda HBsAg negatifleşir ve infeksiyonun seyri sırasında oluşan antikorlar genellikle yaşam boyu kanda saptanırlar. Bazı hastalarda ise antiHBs kaybı ile birlikte geçirilmiş infeksiyona ait tek bulgu olarak antiHBc pozitifliği vardır(4). Okült HBV infeksiyonu da en sık antiHBc pozitifliği ile birlikte görülmektedir(5,6). Bu çalışmada laboratuvarımıza kabul edilen 240 hasta serumu salt antiHBc pozitifliği ve viral genom yükü yönünden incelendi.

GEREÇ VE YÖNTEM

HBV serolojik göstergeleri kemilüminesan (VITROS,ortho-clinical diagnostics) yöntemi ile çalışıldı. HBV DNA ve HCV RNA ise Robogene Quantification Kit (Roboscreen, Germany) ile üretici firma önerilerine göre ekstraksiyonu yapıldıktan sonra gerçek zamanlı polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) yöntemi ABI PRISM 7700 (Applied Biosystem,Foster City,CA) ile çalışıldı. Kullanılan moleküler yöntem QCMD 2005 kalite kontrol programı tarafından denetlenmiştir.

BULGULAR

Çalışmaya alınan 240 hasta serumundan 11'i (%4.58) HBsAg, antiHBs, HBeAg ve antiHBe negatif olduğu halde yalnız antiHBc pozitif olarak saptandı. Hastaların 9'u (%81.8) erkek, ikisi (%18.2)

kadıydı.HBV DNA düzeyi 11 hastanın sekizinde (%72.7) 10^3 genom/ml, birinde (%9.1) 10^4 genom/ml iken, iki (%18.2) hastada viral genom saptanmadı.HBV DNA düzeyi 10^3 genom/ml olan sekiz hastanın ikisinde (%25) HCV RNA 10^4 genom/ml idi.Salt antiHBc pozitif olan diğer dokuz hastada HCV viral genomu saptanmadı.Sonuçlar tabloda görülmektedir.

Tablo 1. Salt antiHBc pozitif hastalardaki HBV DNA ve HCV RNA düzeyleri

Viral yük	10^4	10^3	negatif
HBV DNA	1/11	8/11	2/11
HCV RNA	2/11	-	9/11

İncelenen 11 hastadan yedisinin gastroenteroloji polikliniğine başvurdukları ve transaminaz yüksekliği (62-71 IU/l) nedeniyle araştırıldığı, iki hastanın acilde, iki hastanın da nöroloji kliniğinde yatarak sağaltım gören hastalar olduğu saptandı.Acil servise başvuran hastalardan biri ve nöroloji servisindeki bir hastada HBV DNA ve HCV RNA viral genomu saptanmamış ve biyokimyasal ve klinik bulgu da olmadığından yalancı pozitif antiHBc olabileceği düşünüldü. Diğer iki hastada ise HBV DNA 10^3 genom/ml olarak saptandığından bu hastalardan birinin gastroenteroloji polikliniğine başvurması önerildi.Nöroloji kliniğindeki diğer hasta ise nörolojik hastalığının sağaltımı sonrası değerlendirilmek üzere izleme alındı.

TARTIŞMA

Gizli HBV infeksiyonunun prevalansı o ülkedeki HBV infeksiyonunun prevalansı ile ilişkilidir(7). Bu nedenle konu yurdumuz açısından büyük önem taşımaktadır.Serolojik tanı testleri günümüzde yüksek duyarlılığa sahip olduğu halde transfüzyon yoluyla bulaşan hepatitler hala büyük risk taşımaktadır(8). Bu yüzden HBV infeksiyonunun herhangi bir serolojik göstergesinin saptanamadığı ya da yalnız antiHBc pozitifliğinin bulunduğu bireylerin irdelenmesi önemlidir(5). HBsAg negatif antiHBc pozitif olan kan ve organ donörlerinden HBV infeksiyonunun bulaşabil-

diği bildirilmektedir(7). Risk %0.4 ile %90 arasında değişmektedir(9,10,11). Bu nedenle konuyla ilgili olarak geniş hasta gruplarını içeren çalışmalara gereksinim vardır.Çalışmamızda elde edilen bulguların sınırlı sayıda hastayı kapsamakla birlikte konunun önemine dikkat çektiğini düşünmekteyiz.Salt antiHBc pozitifliği yalancı pozitiflik olabileceği gibi okült HBV enfeksiyonu veya beraberinde HCV koinfeksiyonunu da gösterebilir.Türkiye’de rastlantısal seçilmiş bireylerde antiHBc pozitifliğinin %30.9 oranında olduğu bildirilmektedir(12). Gizli HBV enfeksiyonunun prevalansını saptamak ise zordur.Çünkü küçük hasta grupları ile yapılan çalışmalar, kontrol grubu kullanılmaması, moleküler yöntem duyarlılığının farklılığı prevalans tahminini güçleştirmektedir(13). Ayrıca salt antiHBc pozitif hastalarda PCR ile yüksek oranda yalancı pozitif bulunan HBV DNA sonuçları da bildirilmektedir(14).

Okült HBV enfeksiyonu bazı hasta gruplarında daha sıktır.Kronik HCV enfeksiyonlu hasta grubu da bunlardan biridir(2). Bulaşma yolları benzer olduğundan kronik HCV enfeksiyonlu hastalarda antiHBc pozitifliğinin sık görüldüğü bildirilmektedir(13,15). HCV koinfeksiyonlu hastalarda HCV ‘nun HBV aktivitesini baskılayabildiği(16) ve bu hastalarda okült HBV enfeksiyonu ile siroz arasında bağlantı olduğu vurgulanmaktadır(17). Kronik HCV ve HBV enfeksiyonunun beraber bulunduğu hastalarda HBV DNA düzeyinin düşük bulunması ve HBsAg negatifliğinin daha sık görülmesinin nedeni HBV replikasyonunun HCV ‘core’ proteini aracılığı ile baskılanması ve bunun da okült hepatite yol açabileceği öne sürülmektedir(3,18).

Sonuç olarak HBV serolojik göstergeleri değerlendirilirken salt antiHBc pozitifliğinin önemi göz ardı edilmemeli, hastalar klinik ve biyokimyasal bulguları ile birlikte değerlendirilerek gerekirse HBV DNA ve HVC RNA viral yükünün belirlenmesi konusunda klinisyenle işbirliği içinde olunması gerektiğini düşünmekteyiz.

KAYNAKLAR

1. Conjeevaran HS, Lok AS. Occult hepatitis B virus infection:a hidden menace? *Hepatology* 2001; 34: 204-6.
2. Torbenso M, Thomas DL. Occut hepatitis B. *Lancet Infect Dis* 2002;2:479-486.
3. Liaw YF. Role of hepatitis C virus in dual and triple hepatitis virus infection. *Hepatology* 1995; 22: 1101-1108.
4. Hu KQ,Vierling JM. Molecular diagnosis for the viral hepatitis infection. *Gastroenterol Clin N Am* 1994; 23: 479-498.
5. Chemin I,Zoulim F,Merle P,et al. High incidence of hepatitis B infection among chronic hepatitis cases of unknown etiology. *J Hepatol* 2001;34:447-454.
6. Fukuda R, Ishimura N, Niigaki M,et al.Serologically silent hepatitis B virus coinfection in patients with hepatitis C virus associated chronic liver disease:clinical and virological significance. *J Med Virol* 1999; 58: 201-207
7. Lok ASF. Occult hepatitis B virus infection: diagnosis, implications and management? *J of Gastroenterol Hepatol* 2004; 19: 114-117.
8. Schreiber GB, Busch MP,Kleinman SH,Korelitz J. The risk of transfusion-transmitted viral infections.*N Engl J Med* 1996; 334: 1685-1689.
9. Douglas DD,Taswell H,Rakela J,Rabe D. Absence of hepatitis B virus DNA detected by polymerase chain reaction in blood donors who are hepatitis B surface antigen negative and antibody to hepatitis B core antigen positive from a United States population with a low prevalence of hepatitis B serologic markers. *Transfusion* 1993; 33: 212-216.
10. Wachs ME,Amend WJ,Ascher NL, et al.The risk of transmission of hepatitis B from HBsAg(-), HBcAb(+),HBcIgM(-) organ donors. *Transplantation* 1995; 59: 230-234.
11. Dickson RC,Everhart JE,Lake JR, et al.Transmission of hepatitis B by transplantation of livers from donors positive for antibody to hepatitis B antigen. The National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Disease Liver Transplantation Database. *Gastroenterology* 1997; 113: 1668-1674.
12. Fidan N,Özgenç O,Havuk A,Urbarlı A. Salt antiHBc olumlu kan vericilerinde HBV DNA araştırılması. *V. Ulusal Viral Hepatit Sempozyumu* 2000;poster bildirisi 27.
13. Ke-Qin Hu.Occult hepatitis B virus infection and its clinical implications.*J Viral Hepatitis* 2002;9:243-257
14. Khristova M,Nainan O,Xia GL, et al. False positive HBV DNA results among persons with only antibody to hepatitis B core antigen. *Antiviral Ther* 2000; 5(suppl1): B22.
15. Seeff LB. Natoral history of hepatitis C. *Am J Med* 1999; 107: 10S-5S.
16. Sato S,Fujiyama S,Tanaka M,et al.Coinfection of hepatitis C virus in patients with chronic hepatitis B infection.*J Hepatol* 1994; 21: 159-166.
17. Cacciola I, Policino T, Squadrito G, Cerenzia G, Orlando ME, Ralmondo G. Occult hepatitis B virus infection in patients with chronic hepatitis C liver disease. *N Eng J Med* 1994; 341(1): 22-26.
18. Shih CM, Lo SJ,Miyamura T, et al. Suppression of hepatitis B virus expression and relocalization by hepatitis C virus core protein in HuH-7 cells.*J Virol* 1993; 67: 5823-5832.

KLİNİK ÇALIŞMA

İZMİR ATATÜRK EĞİTİM HASTANESİ TIP DERGİSİ 2006, 44 (2): 85-91

Mustafa PEŞKERSOY
Mehmet Ali ÖNAL
Haluk Recai ÜNALP
Turgut ÖZZEYBEK
Ahmet ER
Atıla GÜRSEL

Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi
4. Genel Cerrahi Kliniğini - İzmir

40 YAŞ VE DAHA GENÇ HASTALARDAKİ KOLOREKTAL KANSERLER: ÖZELLİKLERİ VE CERRAHİ TEDAVİ SONUÇLARI

Colorectal cancers in patients 40 years of age and younger: characteristics and outcomes of surgical treatment

Anahtar Sözcükler:

kolorektal, kanser, yaş

ÖZET

Bu çalışmanın amacı 40 yaş ve daha genç hastalardaki kolorektal kanserlerin klinikopatolojik özelliklerini ve sürvi üzerine olan etkilerini incelemek ve daha yaşlı hasta hastalarla karşılaştırmaktır.

İzmir Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi 4. Genel Cerrahi kliniğinde Ocak 1990 ve Aralık 1998 yılları arasında kolorektal kanser nedeniyle opere edilmiş 40 yaş ve daha genç hastalar (n: 28; 11 kadın, 17 erkek) ile kolorektal kanser nedeniyle opere edilmiş 40 yaştan büyük hastalar (n: 134; 48 kadın, 86 erkek) retrospektif olarak karşılaştırıldı ve demografik özellikleri, tanı evresi, cerrahinin sonuçları, tümör diferansiasyonu ve sürvi yönünden analiz edildi.

Genç grupta yaş ortalaması 33,8 yıl (21-40), daha yaşlı grubun ise 57,4 yıl (41-89) idi. Genç hastalarda da daha yaşlı hastalardaki semptomlar vardı ve başlıcaları ağrı, rektal kanama, kilo kaybı, anemi ve barsak alışkanlığında değişiklikti. Genç hastaların % 60,7'sine ve daha yaşlı hastaların % 52,2'sine küratif ameliyat uygulandı ve sırasıyla % 35,3 ve % 35,7'sinde rekürrens gelişti. Rekürrens oranı tüm hastalar için % 35,6 bulundu. Kötü diferansiye tümör oranı literatürden yüksekti fakat iki grup arasında fark yoktu. Her iki gruptaki tümörler de saptandıklarında ileri evredeydiler. Genç ve yaşlı hastalar karşılaştırıldığında B-2 ve C-1 evrede sürvi benzer bulunurken C-2 evrede genç hastalarda prognoz kötü idi.

Evre C-2 genç hastalardaki kötü prognoz nedeniyle cerrahin genç hastalarda da kolorektal kanser olabileceğine dikkat etmesi ve hastalığın erken tanı ve tedavisinde agresiv davranması çok önemlidir.

SUMMARY

The aim of this study was to determine the clinicopathologic features and their impact on patients survival of colorectal cancer in patients aged 40 years or younger, and to compare them with those of older patients.

Between January 1990 and December 1998, operated 28 patients under the age of 40 with colorectal cancer (n: 28; 11 females, 17 males) were compared with operated

Key Words:

colorectal, cancer, age

Yazışma adresi: Dr. Haluk Recai ÜNALP
Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi 4. Genel Cerrahi
Kliniğini -Yeşilyurt / İZMİR
Tel: 0232.244 44 44 / 2627
E-mail :drhru@mynet.com

134 patients older than the age of 40 with colorectal cancer (n:134; 48 females, 86 males) retrospectively in 4. General Surgery Clinic in Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi / İzmir and analyzed for patterns of presentation, stage at diagnosis, outcomes of surgery, degree of tumor differentiation, and survival.

Mean age was 33.8 years old in younger group (21–40) and 57,4 in older group (41–89). All young patients tended to present with the same symptomatology as elderly patients, namely abdominal pain, bleeding per rectum, weight loss, anemia and change in bowel habit. 60.7% of younger patients and 52,2% of oldest patients were treated with curative intent and developed recurrent disease 35,3% and 35,7% of these patients respectively. Overall recurrence rate of disease found 35,6 percent. The rate of poor differentiated tumors were found higher incidence then literatures but similar in two groups.

Colorectal cancers in both groups were in advanced stage at presentation. There was similar survival for young patients when compared with the older patients for stage B-2, C-1 but poor prognosis in stage C-2 in younger group .

Because of poor prognosis in stage C-2 in younger group, it is very important for the surgeon to be aware of the potential for colorectal cancer in young patients and to take an aggressive approach to the diagnosis and early treatment of the disease.

GİRİŞ

Kolorektal kanserler dünyada en sık karşılaşılan malignensiler arasındadır. 75 Yaşına gelen her 20 kişiden birinde kolorektal kanser ortaya çıktığı bildirilmektedir (1). Kolorektal kanserlerin %2–8.6'sı daha genç hastalarda görülür ve risk 50 yaştan itibaren hızla artar (2). Daha genç hastalarda tümörün daha ileri evrede saptandığı ve daha agresiv seyrettiği, bu nedenle prognozun genç hastalarda daha kötü olduğu bildirilmektedir (3). Ancak son zamanlarda bu görüşlerin aksine, kolorektal kanserli genç hastaların survisi için daha iyi sonuçlar da bildirilmektedir (2).

Bu retrospektif çalışmanın amacı İzmir Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi 4. Genel Cerrahi Kliniğinde tedavi edilen 40 yaş altı ve 40 yaş üstü kolorektal kanserli hastaların prevalansını belirlemek, hastalar ve tümörün özelliklerini ortaya koymak ve tedavi sonuçlarını karşılaştırmaktır.

METOD

Bu çalışmayla İzmir Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi 4. Genel Cerrahi Kliniğinde Ocak -1990 ile Aralık 1998 yılları arasında kolon veya rektum kanseri nedeniyle tedavi edilen 274 hasta retrospektif olarak incelendi. 274 hastanın 32'si (%11.7) 40 yaş ve daha küçüktü. Klinik olarak takibi

yapılamamış ve çalışma formatımıza göre bilgileri yeterli olmayan hastalar çalışma dışı tutuldu ve bu yolla bulunan 162 hasta çalışmaya alındı. Hastalardan yaşı 40 ve daha genç olan 28 olgu (%17.3) birinci grup, kalan 134 olgu (%82.7) ikinci grup olarak ayrıldı. Hasta kayıtları incelenerek gruplardaki her hasta için yaşı, cinsiyeti, kolorektal kanser için aile hikayesinin ve/veya kolonik polip veya inflamatuvar barsak hastalığı gibi predispozan bir hastalığın varlığı, ana semptomlar, kolorektal kanserin yerleşim yeri, uygulanan cerrahi, tümör karakteristiği ve evresi, rekürrensler, metastazlar ve operatif mortalite ayrı ayrı kaydedildi. Kayıtlarda surviyeye ait bilgileri eksik olan hastalar için telefon ile hastalar arandı. Yaşayanlar için son bilgiler alınırken ölenlerin akrabalarına ulaşıp ölüm tarihi ve diğer bilgilere ulaşıldı. Operatif mortalite terimi hastanın ameliyatından sonraki bir ay içinde olan ölümler için kullanıldı.

İstatistiksel analizlerin hesaplanması için Kaplan-Meier metodu, log-rank test, chi-squared ve Fischer's exact testlerinden uygun olanlar kullanılmıştır.

BULGULAR

Kolorektal kanser nedeniyle kliniğimizde ameliyat edilen 162 hastanın 28'inin (%17.3) 40 veya daha genç yaşta olduğu saptandı. Hasta özellikleri tablo 1'dedir

Her iki gruptaki hastalarda da abdominal ağrı, kilo kaybı, barsak alışkanlığında değışiklikler, anemi ve rektal kanama en sık karşılaşılan semptomlardı (Tablo 2).

Tablo 1. Hasta özellikleri

	Yaş ≤ 40 (no:28)	Yaş > 40 (no:134)
Ortalama yaş (yıl)	33.8 (21–40)	57.4 (41–89)
Cins (E/K)	17/11	86/48
Pozitif aile hikayesi	4 (%14.3)	8 (%6)
Predispozan hastalık varlığı	3 (%10.7)	9 (% 6.7)

Tablo 2. Hastalarda saptanan semptomlar

Semptom	Yaş ≤ 40 (no:28)	Yaş > 40 (no:134)
Abdominal ağrı	24 (%85.7)	114 (%85.1)
Kilo kaybı	24 (%85.7)	102 (%76.1)
Anemi	23 (%82.1)	108 (%80.6)
Barsak alışkanlığında değışiklik	22 (%75.6)	109 (%81.3)
Rektal kanama	19 (%67.8)	89 (%66.4)

Her iki grupta da rektum; tümörlerin en sık yerleşim yeri idi. Tümör lokalizasyonları tablo 3’te gösterildi.

Tablo 3. Tümör lokalizasyonları

Lokalizasyon	Yaş ≤ 40 (no:28)	Yaş > 40 (no:134)	Toplam
Çekum	5 (%17.9)	20 (%15)	25 (%15.4)
Çıkan kolon	2 (% 7.1)	9 (%6.7)	11 (%6.8)
Transvers kolon	2 (% 7.1)	9 (%6.7)	11(%6.8)
İnen kolon	2 (% 7.1)	10 (%7.5)	12(%7.4)
Sigmoid kolon	2 (% 7.1)	12 (%9)	14(%8.6)
Rektum	15 (% 53.6)	74 (%55.2)	89(%54.9)

Birinci gruptan 4 (%14.3), ikinci grupta 18 (%13.4) olguya acil ameliyat uygulandı. Acil ameliyat sebepleri obstrüksiyon ve perforasyon idi (Tablo 4).

Tablo 4. Acil ameliyatlar

	Yaş ≤ 40 (no:28)	Yaş > 40 (no:134)
Obstrüksiyon	3 (%10.7)	16 (11.9)
Perforasyon	1 (%3.6)	2 (%1.5)
Toplam	4 (%14.3)	18 (%13.4)

Birinci Grup hastaların %60.7’sine, 2. grup hastaların ise %52.2’sine kütatif cerrahi uygulandı. Hastalara uygulanan ameliyatlar tablo 5’dedir.

Postoperatif dönemde görülen komplikasyonlar tablo 6’dadır.

Tablo 5. Uygulanan ameliyatlar

	Yaş ≤ 40 (no:28)	Yaş > 40 (no:134)
Yalnızca exploratris laparotomi	3 (%10.7)	13 (%9.7)
Bypass	2 (%7.1)	4 (%3)
Yalnızca kolostomi	2 (%7.1)	21 (%15.7)
Kütatif Rezeksiyon + anastomoz	10 (%35.7)	57 (%42.5)
Palyatif Rezeksiyon + anastomoz	3 (%10.7)	18 (%13.4)
Kütatif abdomino-perineal rezeksiyon	6 (%21.4)	13 (%9.7)
Palyatif abdomino-perineal rezeksiyon	1 (%3.6)	8 (%6)
Total kolektomi + ileostomi	1 (%3.6)	-

Tablo 6. Postoperatif komplikasyonlar

	Yaş ≤ 40 (no:28)	Yaş > 40 (no:134)
Yara enfeksiyonu	2 (%7.1)	14 (%10.5)
Evisserasyon	1 (%3.6)	5 (%3.7)
Anastomoz kaçağı	-	2 (%2.6)*
Pulmoner komplikasyonlar	1 (%3.6)	14 (%10.4)
Kardiovasküler komplikasyonlar	-	12 (%8.9)
İntraabdominal sepsis	1 (%3.6)	9 (%6.7)

* Anastomoz yapılan olgu sayısı 75

Postoperatif ilk bir ay içinde 1. gruptan bir hasta, 2. gruptan 6 hasta öldü. Operatif mortalite 1. grup için %3.6 ikinci grup için %4.5 bulundu.

Astler Coller (AC) sınıflamasına göre çalışmamızda 1. gruptaki hastalarda evre A ve evre B-1 tümör bulunamadı. 2. grupta ise benzer şekilde evre A tümör saptanamamışken, hastaların %2.2’sinde tümör evre B-1 idi (Tablo 7).

Tablo 7. Astler Coller sınıflamasına göre olguların evrelemesi

AC sınıflaması	Yaş ≤ 40 (no:28)	Yaş > 40 (no:134)
Evre B – 1	-	3 (%2.2)
Evre B – 2	7 (%25)	26 (%19.4)
Evre C – 1	5 (%7.9)	29 (%21.6)
Evre C – 2	16 (%57.1)	76 (%56.7)

Tablo 8 . Evrelere göre survi

EVRE		B-1	B-2	C-1	C-2	TOPLAM (%)	
1. grup n:28	1. yıl	ÖHS	-	-	1	3	4 (%14.3)
		Survi	-	% 100	% 80	% 81.2	% 85.7
	3. yıl	ÖHS	-	1	2	9	12 (%42.8)
		Survi	-	% 85.7	% 60	% 56.2	% 57.1
	5. yıl	ÖHS	-	3	3	15	21 (%75)
		Survi	-	% 57.1	% 40	% 6.2	% 25
2. grup n: 134	1. yıl	ÖHS	-	1	5	17	23 (%7.1)
		Survi	% 100	% 96.1	% 82.7	% 77.6	% 82.8
	3. yıl	ÖHS	-	6	12	36	54 (%40.3)
		Survi	% 100	% 76.9	% 58.6	% 52.6	% 59.7
	5. yıl	ÖHS	-	10	19	52	81 (%60.4)
		Survi	% 100	% 61.5	% 34.5	% 31.6	% 39.5

ÖHS : Ölen hasta sayısı

Tablo 9. Kolon ve rektum kanserlerinde 5 yıllık survi

Kanser lokalizasyonu	Yaş ≤ 40 (no:28)	Yaş > 40 (no:134)
Kolon kanseri	7/ 13 (%46.1)	60 (%53.3)
Rektum kanseri	1/15 (%6.7)	74 (%28.4)

Tablo 10. Veriler ve istatistiksel analizleri

	Yaş ≤ 40 (no:28)	Yaş > 40 (no:134)	p
Ortalama yaş (yıl)	33.8 (21–40)	57.4 (41–89)	
Cins (E/K)	17/11	86/48	0.830
Pozitif aile hikayesi	4 (%14.3)	8 (%6)	0.224
Predispozan hastalık varlığı	3 (%10.7)	9 (%6.7)	0.437
Kolon tümörü	13 (%46.4)	60 (%44.8)	1.000
Rektum tümörü	15 (%53.6)	74 (%55.2)	1.000
Acil	4 (%14.3)	18 (%13.4)	1.000
Küratif cerrahi	17 (%60.7)	70 (%52.2)	0.533
Morbidite	5 (%17.8)	56 (% 41.7)	0.019*
Operatif mortalite	1 (%3.6)	6 (%4.5)	1.000
Evre B -2	7 (%25)	26 (%19.4)	0.606
Evre C – 1	5 (%17.9)	29 (%21.6)	0.801
Evre C – 2	16 (%57.1)	76 (%56.7)	1.000
1 yıllık survi	24 (%85.7)	111 (%82.8)	1.000
3 yıllık survi	16 (%57.1)	80 (%59.7)	0.835
5 yıllık survi	7 (%25)	53 (%39.5)	0.197
Rektum kanserinde 5 yıllık survi	2 (%7.1)	38 (%28.4)	0.016*
Kolon kanserinde 5 yıllık survi	13 (%46.4)	71 (%53.3)	0.541
Rekürrens	6 (%35.3)	25 (%35.7)	0.792
Kötü diferansiye tümör	7 (% 25)	29 (%21.6)	0.803

Birinci grupta hastaların takip süresi ortalama 97 ay (0–155 ay) idi. Bu grupta 1 yıllık survi %85.7, 3 yıllık survi %57.1 ve 5 yıllık survi %25 olarak hesaplandı. İkinci grup hastaların takip süresi ortalama 94 ay (0–153 ay) bulundu ve 1 yıllık survi %82.8, 3 yıllık survi %59.7 ve 5 yıllık survi %39.5

olarak hesaplandı. Gruplara ve evrelere göre 1, 3 ve 5 yıllık surviler tablo 8’de gösterilmiştir.

Birinci grupta 5 yıllık takip sırasında kolon kanseri olan hastalardan 7’si, rektum kanseri olan hastalardan 14’ü öldü. İkinci grupta ölenlerden ise 28’i kolon, 53’ü rektum kanserli idi. Kolon kanserli

hastalarda 5 yıllık survi birinci grup için % 46,1, ikinci grup için %53.3 olarak saptanırken, rektum kanseri olan hastalarda 5 yıllık survi 1. grupta %6.7 ve ikinci grupta % 28,4 bulundu (Tablo-9).

Birinci grupta küratif ameliyat yapılan 17 olgunun 5 yıllık takiple 6'sında (%35.3) tümör rekürrensi görüldü ve bunlardan 4'üne yeniden cerrahi uygulandı. İkinci grupta ise küratif ameliyat yapılan 70 hastanın 25'ünde (%35.7) rekürrens görüldü ve bunlardan 11'ine reoperasyon uygulandı. Tüm küratif cerrahi uygulanan olgular için 5 yılda rekürrens oranı %35.6'dır.

Birinci grup hastaların 7'sinde (%25), ikinci grubun ise 29'unda (%21.6) tümör kötü diferansiye idi. Kötü diferansiye tümör 1. grup için kolonda %23'e karşılık 2. grupta %23.3, rektumda ise %26.6 karşılık %20.3 bulunmuştur.

Tüm bulgu ve sonuçların istatistiksel değerlendirilmesi tablo 10'da yapılmıştır.

TARTIŞMA

Kolorektal kanserler USA'da 3. sıklıkta görülen malignensidir 40 yaşın altındaki kolorektal kanserli hastalar tüm kolorektal kanserli hasta popülasyonunun %2-8.6'sını oluşturur (4-7). Çalışmamızda bu oran %11.7 bulunmuştur.

Kolorektal kanserli genç hastaların semptom ve bulguları dahayaşlı hastalar ile benzerlik gösterdiği bildirilmiştir (5,6,8,9). Çalışmamızda da genç ve daha yaşlı kolorektal kanserli hastalar arasında benzer semptomların olduğu saptandı. Tümörlerin %45'i kolonda ve %55'i rektumda idi.

Kolorektal kanserli hastalarda için pozitif aile hikayesi oranı %10-34 olarak bildirilmektedir. Bu yüksek oranlar kolorektal kanser gelişiminde genetik faktörlerin önemini gösterir (1,4,7). Pozitif aile hikayesi bulunma oranı çalışmamızda tüm hastalar için %7.4 bulunurken, 40 yaş altı hastalar için %14.3, daha yaşlı hastalar için %6 idi. Predispozan bir hastalık varlığı oranı ise daha gençlerde %10.7, daha yaşlılarda %6.7 dir. Literatürde 40 yaş altındaki kolorektal kanserli hastalarda pozitif aile hikayesinin ve/veya predispozan bir hastağın saptanma oranlarının daha yaşlılara göre yüksek olduğu, özellikle

genç hastalarda kolorektal kanser gelişimi için anlamlı bir risk oluşturduğu bildirilmektedir (8,9). Ancak çalışmamızda pozitif aile hikayesinin ve/veya predispozan bir hastalığın varlığının kolorektal kanserli genç hastalarda yaşlı hastalara göre daha sık saptandığı ve daha yüksek risk oluşturduğu gösterilemedi.

Genç hastalardaki kolon kanserleri tanındığında ilerlemiş evrede olduğu, daha agresiv seyrettiği ve rölatif olarak daha kötü prognozlu olduğu bildirilmiştir (3,5,6,10-18). Ancak bu sonuçları desteklemeyen çalışmalar da vardır (2,4,9,19-21). Çalışmamızda 40 yaş altı ve üstündeki hastaların kolorektal kanserlerinin saptandığı zamandaki evreleri arasında anlamlı bir fark bulunamadı. Evre A tümörün saptanamaması ve evre B tümörlerin sayısının nispeten az olması; kolorektal kanser için bir tarama programının olmaması ve hastanemizin 3. basamak sağlık kuruluşu olmasıyla açıklanabilir.

40 yaş altında kolorektal kanserli hastalardaki kötü diferansiye tümör oranının daha yaşlı hastalara göre daha yüksek olduğu bildirilmektedir. Kolonda kötü diferansiye tümör oranı genç hastalarda %11,8 – 28 iken daha yaşlı hastalar için %10.5-14.7'dir. Bu oranlar rektum için %12.3'e karşılık %16.4 olarak bildirilmiştir (6,9,15,17). Çalışmamızda kolorektal kanserli 40 yaştan küçük hastaların tümörlerinin % 25'i, 40 yaş üstü hastaların ise % 21,6'sı kötü diferansiye tümördü. Kötü diferansiye tümör 40 yaştan küçük hastalar için kolonda %23'e karşılık daha yaşlı hastalarda %23.3, rektumda ise %26.6'ya karşılık %20.3 bulundu. Sonuçlarımız çalışma grubumuzdaki hastalarda kötü diferansiye tümör oranının literatürde belirtilenden yüksek olduğunu göstermektedir ancak kolorektal kanserli genç popülasyonda kötü diferansiye tümörün yaşlı popülasyona göre daha yüksek insidansta olduğu görüşünü desteklememektedir.

Kolorektal kanserlerde survinin genç hastalar için daha kötü olduğu, çünkü tümörün tespit edildiğindeki evresinin ve anaplazi derecesinin surviyi etkilediği, kolorektal kanserli genel popülasyonda 5 yıllık survinin %56-61, buna karşılık genç erişkinlerde %23-30 olduğu bildirilmiştir (8). Ancak son yıllarda 40 yaş altı kolorektal kanserli hastalara tanı konduğunda tümörlerinin ileri evrede olmasına rağmen,

küratif cerrahi ile daha yaşlı hastalara ve genel popülasyona göre survinin değişmediği de bildirilmektedir (4,9,22,23). 40 yaş altındaki hastalarda daha çok evre C tümör saptanmaktadır (14). Evre arttıkça survinin azaldığı ancak 40 yaş üstü ve altındaki hastalar arasında aynı evrelerde survi yönünden fark olmadığı ve 5 yıllık survinin evre A için %100, evre B için %50-85, evre C için %33-40 ve evre D için %7-0 olduğu bildirilmektedir (4,14). Çalışmamızda 40 yaş ve altındaki kolorektal kanserli hastalar ile 40 yaş üstü kolorektal kanserli hastaların evrelerine göre 5 yıllık survileri karşılaştırıldığında evre B-2'de %57.1'e karşılık %61.5, evre C-1'de %40'a karşılık %34.5 ve evre C-2'de %6.2'ye karşılık %31.6 bulundu. Genç ve yaşlı hastalar karşılaştırıldığında B-2 ve C-1 evrede survi benzer bulunurken C-2 evrede genç hastalarda prognoz kötü idi. Evre gözetmek-sizin incelendiğinde 40 yaş ve altındaki hastalarda 5 yıllık toplam survinin daha yaşlı popülasyona göre daha kötü olmadığı, ancak rektum kanserlerinin 5 yıllık survisinin daha genç hastalarda daha kötü olduğu belirlendi. Saptandığındaki evreleri her iki yaş grubunda da benzer olmasına rağmen, 40 yaş altı kolorektal kanserli hastaların 1,3 ve 5 yıllık survileri ile yaşlı popülasyonun 1, 3 ve 5 yıllık survileri arasında istatistiksel fark saptanmadı. Bu sonuçlar 40 yaş altındaki hastalara kolorektal kanser yönünden ileri evreye ulaşmadan tanı konmasının önemine işaret etmektedir. Çalışmamızda 40 yaş ve altı kolorektal kanserli hastaların %60.7'sine, 40 yaş üstündeki kolorektal kanserli hastaların ise %52.2'sine küratif ameliyat uygulandı.

Minardi ve arkadaşları çalışmasında hastaların %70'ine küratif girişim yaptıklarını ve bunların %42'sinde rekürrens görüldüğünü bildirdi (5). Makela ise 50 yaş altında rekürrens %40 olduğunu yayınladı (8). Çalışmamızda 40 yaş ve altındaki olgulardan küratif ameliyat yapılanlarda %35.3, 40 yaş üstü hastalarda ise %35.7 rekürrens görüldü. Tüm küratif cerrahi uygulanan olgular için rekürrens oranı % 35,6'dır. Rekürrens gelişimi ile hasta yaşı arasında bağlantı bulunamadı.

Sonuç olarak daha genç hastalarda rektum ve evre C-2 kolon kanserlerinin kötü survisi dışında hangi yaşta olursa olsun yetişkin hastalardaki kolorektal kanserlerin benzer özellikler gösterdiğini belirledik.

KAYNAKLAR

1. Prichard PJ & Tjandra JJ. Colorectal cancer. Med. J. Aust. 1998;169: 493-8.
2. Parramore JB, Wei JP, Yeh KA. Colorectal cancer in patients under forty: Presentation and outcome. Am. Surg. 1998; 64: 563-7.
3. D'Onoffrio GMD & Tan EGC. Is colorectal carcinoma in the young a more deadly disease? Aust. N.Z. J. Surg. 1985;55: 537-40.
4. Lee PY, Fletcher WS, Sullivan ES, Vetto JT. Colorectal cancer in young patients: characteristics and outcome. Am Surg. Aug; 1994; 60: 607-12.
5. Minardi AJ Jr, Sittig KM, Zibari GB, McDonald JC. Colorectal cancer in the young patient. Am Surg. 1998; 64: 849-53.
6. Parramore JB, Wei JP, Yeh KA. Colorectal cancer in patients under forty: presentation and outcome. Am Surg. 1998;64:563-7.
7. Paraf F, Jothy S. Colorectal cancer before the age of 40: a case-control study. Dis Colon Rectum. 2000 ;43:1222-6.
8. Makela J, Kiviniemi H, Laitinen S. Prognostic factors after surgery in patients younger than 50 years old with colorectal adenocarcinoma. Hepatogastroenterology. 2002; 49: 971-5.
9. Y. F. A. Chung , K.-W. Eu , D. Machin, J. M. S. Ho, D. C. N. K. Nyam , A. F. P. K. Leong, Y. H. Ho, F. Seow-Choen. Young age is not a poor prognostic marker in colorectal cancer. Br J Surg. 1998;85:1255-9.
10. Wong SKC, Cheung PSY, Boey J et al. Colorectal carcinoma in the young. Aust.N.Z.J.Surg.1985;55:149-52.
11. Domergue J, Ismail M, Astre C et al. Colorectal carcinoma in patients younger than 40 years of age. Cancer 1988; 61: 835-40.
12. Okuno M, Ikehara T, Nagayama M et al. Colorectal carcinoma in young adults. Am.J.Surg. 1987;154: 264-8.
13. Isbister WH, Fraser J. Large-bowel cancer in the young: a national survival study. Dis Colon Rectum. 1990; 33: 363-6.
14. Ohman U. Colorectal carcinoma in patients less than 40 years of age. Dis Colon Rectum. 1982; 25: 209-14.
15. O'Connell JB, Maggard MA, Liu JH, Etzioni DA, Livingston EH, Ko CY. Rates of colon and rectal cancers are increasing in young adults. Am Surg. 2003;69:866-72.
16. Griffin PM, Liff JM, Greenberg RS, Clark WS. Adenocarcinomas of the colon and rectum in persons under 40 years old. A population-based study. Gastroenterology. 1991; 100: 1033-40.
17. Behbehani A, Sakwa M, Ehrlichman R, Maguire P, Friedman S, Steele GD Jr, Wilson RE. Colorectal carcinoma in patients under age 40. Ann Surg. 1985; 202: 610-4.

18. D'Onofrio GM, Tan EG. Is colorectal carcinoma in the young a more deadly disease? *Aust N Z J Surg.* 1985; 55: 537-40.
19. Chung YFA, Eu K-W, Machin D et al. Young age is not a poor prognostic marker in colorectal cancer. *Br. J. Surg.* 1998; 85: 1255-9.
20. Isbister WH & Fraser J. Large-bowel cancer in the young: A national survival study. *Dis. Colon Rectum* 1990; 33: 363-6.
21. Adloff M, Arnaud JP, Schloegel M et al. Colorectal cancer in patients under 40 years of age. *Dis. Colon Rectum* 1986; 29: 322-5.
22. Bulow S. Colorectal cancer in patients less than 40 years of age in Denmark, 1943-1967. *Dis. Colon Rectum.* Jul-Aug; 1980; 23: 327-36.
23. Alici S, Aykan NF, Sakar B, Bulutlar G, Kaytan E, Topuz E. Colorectal cancer in young patients: characteristics and outcome. *Tohoku J Exp Med.* Feb; 2003; 199: 85-93.

İsmail AYDIN
Aslı Gamze ŞENER
İlhan AFŞAR
Nükhet Kurultay
Metin TÜRKER

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

STAFİLOKOKLARIN AYRIMINDA KULLANILAN KOAGÜLAZ (TÜPTE ve LAMDA), LATEKS AGLÜTİNASYON VE DEOKSİRİBONÜKLEAZ TESTLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

Comparison of Coagulase (Slide and Tube), Latex Agglutination and Deoxyribonuklease Tests in Using for Differentiation of *Staphylococcus*

Anahtar Sözcükler:

Stafilokok, koagülaz,
deoksiribonükleaz, lateks
aglutinasyon testleri

Key Words:

Staphylococcus, coagulase,
deoxyribonuclease, latex
agglutination tests.

ÖZET

Çalışmada stafilokokların ayırımında kullanılan koagülaz (lam ve tüp koagülaz), lateks aglutinasyon ve deoksiribonükleaz testleri karşılaştırıldı.

Suşlar için DNaz, tavşan plazmalı tüpte koagülaz (TK), insan plazmalı lamda koagülaz (LK), ticari lateks aglutinasyon (LA) testleri uygulanmış ve sonuçlar karşılaştırılmıştır.

Spearman korelasyon testine göre deoksiribonükleaz ile tüp koagülaz, deoksiribonükleaz ile lateks aglutinasyon ve tüp koagülaz ile lateks aglutinasyon testleri arasında çok iyi uyumluluk saptandı (sırasıyla $r=0.843$, $r=0.865$, $r=0.763$).

Sonuç olarak; deoksiribonükleaz ve lateks aglutinasyon testleri de tüp koagülaz testi kadar duyarlı ve güvenilir bulundu.

SUMMARY

In this study, it was compared with coagulase (slide and tube coagulase), latex agglutination and deoxyribonuclease tests in using for differentiation of *staphylococcus*.

Deoxyribonuclease, coagulase and commercial latex agglutination tests were done and compared.

It was detected well correlation between deoxyribonuclease-tube coagulase, deoxyribonuclease-latex agglutination and tube coagulase-latex agglutination tests according to Spearman correlation test ($r=0.843$, $r=0.865$, $r=0.763$ respectively).

As a result deoxyribonuclease and latex agglutination tests are confident and sensitive as tube coagulase.

Yazışma adresi: Dr. Aslı Gamze Şener
İzmir Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Lab.
Tel: 0 232 244 44 44 / 24 39
GSM: 0532 302 44 34
E-posta: asgam@mynet.com

GİRİŞ

Son on yıl içinde yapılan çalışmalar, infeksiyona yol açan mikroorganizmalar arasında Gram pozitif bakterilerin oranlarında belirgin artış olduğunu göstermektedir. Ayrıca son yıllarda intravenöz kataterlerin, vasküler invaziv girişimlerin artması, prostetik materyallerin kullanımlarının yaygınlaşması nedeni ile Gram pozitif bakteri grubundan özellikle *Staphylococcus aureus* ve koagülaz negatif stafilokokların (KNS) saptanma insidansında önemli bir artış görülmektedir (1). Stafilokoklar; hem hastane hem de toplum kaynaklı birçok infeksiyonda sıklıkla etken olarak ortaya çıkmaktadır. Stafilokok infeksiyonlarında en önemli sorun bakterilerde ortaya çıkan antimikrobiyal dirençtir (2, 3). *S. aureus* ile diğer stafilokokları birbirinden ayırt etmek için çeşitli testler kullanılmaktadır. Klinik mikrobiyoloji laboratuvarlarında *S. aureus* identifikasyonunda DNAaz, termostabil endonükleaz, mannitol fermentasyonu, hemaglutinasyon, tüp ve lam koagülaz gibi bir çok test kullanılabilir. Ancak rutin uygulamalar için pratik ve güvenilir olmaları nedeniyle lateks aglutinasyon, tüp ve lam koagülaz testleri tercih edilmektedir (4, 5). Bu testlerin prensibi *S. aureus* hücre duvarına bağlı halde bulunan kümeleştirici faktör veya ekstrasellüler bir enzim olan koagülaz etkinliğinin araştırılması esasına dayanmaktadır (6).

Bu çalışmanın amacı *S. aureus*' identifikasyonunda kullanılan tüpte koagülaz, lamda koagülaz, DNaz, lateks aglutinasyon testlerinin karşılaştırılarak bu yöntemlerin uyum ve güvenilirliklerinin saptanmasıdır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Z İzmir Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Mikrobiyoloji Laboratuvarı'nda çeşitli klinik örneklerden soyutlanan; koloni morfolojisi, Gram boyama özellikleri, katalaz reaksiyonu, penisilin ve basitrasin direnci ile stafilokok olarak tanımlanan 100 bakteri suşu çalışma kapsamına alınmıştır. Kontrol suşu olarak *S. aureus* ATCC 25923 kullanılmıştır. Suşların identifikasyonunda; DNaz, tavşan plazmalı tüpte koagülaz (TK), insan plazmalı lamda koagülaz (LK), ticari lateks aglutinasyon (LA) testleri uygulanmış ve sonuçlar karşılaştırılmıştır. Testlerin uyumlulukları Spearman korelasyon testi ile araştırılmış ve güvenilirlikleri saptanmıştır.

DNaz testi: Bu çalışmada bir gecelik jeloz besiyerindeki kültürden az miktarda alınarak 9 cm çaplı petri kutusuna 4 mm kalınlıkta dökülmüş DNaz besiyerine (DNaz test agar - Oxoid) X işareti şeklinde çizgi ekim yapılmıştır. Besiyeri 37 °C'de bir gece inkübe edilmiştir. Besiyeri yüzeyine tüm yüzeyi kaplayacak şekilde 1N HCL damlatılmıştır. Üreme çizgisinin çevresinde saydam bölgenin oluşması suşun DNaz pozitif olduğunu göstermiştir (DNaz varsa ekim çizgisinin çevresindeki DNA'yı parçalayacaktır). Berraklık oluşturmayan suşlar ise DNaz negatif olarak kabul edilmiştir (7-9).

Tüpte koagülaz testi: Bu çalışmada ticari olarak temin edilen EDTA'lı standardize ve pürifiye tavşan plazması kullanılmıştır. Orijinal viyaller 2-8°C'de saklanmıştır. Testin çalışılacağı anda viyaller steril distile su ilave edilerek pürifiye plazma sulandırılmış ve 13x100 ml'lik deney tüplerine 0.5 ml olarak dağıtılmıştır. Bir gecelik saf stafilokok kültüründen öze ile 2-4 koloni alınarak rehidrate plazma içinde süspanse edilmiş ve 37°C'de bekletilmiştir. Dördüncü ve 24. saatlerde pıhtılaşma olup olmadığı gözlenmiştir. Dördüncü saatte pıhtı oluşmayan tüpler bekletilmeye devam edilmiş 24 saatlik süre içinde pıhtılaşmaya neden olmayan kökenler koagülaz olumsuz kabul edilmiştir.

Lamda koagülaz (LK) testi: Temiz bir lamın uca yakın kısımlarına birer damla saf su damlatıldı. Stafilokok kolonilerinden öze ile alınarak bu iki damlaya karıştırılıp homojen süspanسیونlar haline getirildi. Süspanسیونlardan birinin üzerine bir damla taze insan plazması, diğerinin üzerine bir damla fizyolojik tuzlu su damlatılmış ve elde çevirme hareketleri yaparak karıştırıldı. Beş-yirmi saniye içerisinde plazmalı damlada kümeleşme oluşup oluşmadığı gözlenmiştir. İki dakikaya kadar aglutinasyon oluşmadıysa sonuç negatif kabul edildi (6).

Lateks aglutinasyon (LA) testi: Bu çalışmada Staphylect Plus (Diagnostic Reagents, Oxoid) test kiti kullanılmıştır. Deney, üretici firmanın önerisi doğrultusunda uygulanmış ve sonuçlar değerlendirilmiştir. Test lateks süspanسیونu ile 30 saniye içerisinde gözle görülür bir aglutinasyon olup, kontrol süspanسیونu ile olmadığında suşun protein A ürettiği, kontrol ve test süspanسیونları ile aglutinasyon göstermeyen suşlarda protein A bulunmadığı kabul edilmiştir.

BULGULAR

Stafilokok suşlarının 78' inde uygulanan dört testte korelasyon, 22 suşta ise uyumsuzluk gözlenmiştir. Uyumlu test sonuçlarının elde edildiği suşların 57' si dört testte de pozitif bulunmuş ve *Staphylococcus aureus* olarak tanımlanmıştır. 21'i ise negatif bulunmuş koagülaz negatif *stafilokok* (KNS) olarak değerlendirilmiştir.

DNaz ile TK, DNaz ile LA ve TK ile LA testleri arasında çok iyi uyumluluk saptanmıştır.

DNaz – TK.....r = 0.843, p=0.000

DNaz – LA.....r = 0.865, p=0.000

TK – LAr = 0.763, p=0.000

LK testi ile DNaz, TK ve LA testleri uyum iyi fakat daha düşük bulunmuştur.

LK – DNaz.....r = 0.619, p=0.000

LK – TKr = 0.660, p=0.000

LK – LA.....r = 0.522, p=0.000

Uyumsuz testler arasında LK ile pozitif bulunan 10 suşun 9'unda DNaz, TK ve LA negatif bulunmuştur. Yalnız bir suş DNaz pozitif bulunmuştur (Tablo 1).

Tablo 1: DNaz, tüpte koagülaz(TK), lamda koagülaz(LK) ve lateks aglutinasyon(LA) test sonuçları.

DNaz	TK	LK	LA	Suş sayısı
+	+	+	+	57
-	-	-	-	21
-	-	+	-	9
-	-	-	+	4
+	-	-	-	1
+	-	-	+	7
+	+	+	-	1

Uyumlu suşların 24'ü, uyumsuz suşların 10'u metisiline direçli bulunmuş ve metisilin direnci ile testlerin uyumu arasında ilişki bulunamamıştır (ki kare: p=0.1).

Tüpte koagülaz testi olumlu bulunan 58 suşun 51' inde 4. saatte, 7'sinde 24. saatte pıhtılaşma gözlenmiştir.

DNaz testi ile *S. aureus* olarak tanımlanan 66 suşun 64'ü TK ve LA, 58' i LK ile uyumlu sonuç vermiştir (Tablo 2).

Tablo 2. DNaz testi ile *S. aureus* olarak tanımlanan 66 suşun tüpte koagülaz (TK), lamda koagülaz (LK) ve lateks aglutinasyon (LA) test sonuçları.

	Pozitif (n)	Negatif (n)	Toplam
LA	64(% 97)	2(% 3)	66
TK	64(% 97)	2(% 3)	66
LK	58(%87.9)	8(% 12.1)	66

TARTIŞMA

S. *aureus*'u diğer stafilocoklardan ve *Micrococcaceae* üyelerinden ayırt ettirici standart özellikle, koagülaz etkinliği ve protein A varlığıdır. Ancak rutin uygulamalarda koagülaz etkinliğini saptamada kullanılan testlerle çoğu kez yalancı pozitif veya negatif sonuçlar elde edilmekte ve bu durum *S. aureus*'un identifikasyonunda problem yaratmaktadır (4).

Bir çok klinik mikrobiyoloji laboratuvarında tüpte koagülaz testi tercih edilen bir yöntemdir ve rutin olarak kullanılmakta, bazı çalışmalarda koagülaz etkinliğini saptamada en güvenilir olduğu bildirilmektedir (10-12). Ancak *S. aureus* suşları arasında koagülaz enzimi olmayan suşların olduğu, saf kültürle çalışılmadığında ortamda sitratı kullanan bakterilerin varlığının yalancı pozitif reaksiyonlara neden olduğu bilinmektedir (13). Ayrıca *S. intermedius*, *S. hyicus*, *S. delphini* gibi bazı koagülaz negatif stafilocok türlerinde de koagülaz etkinliği mevcuttur (14). Ancak bu suşlar 12-24 saat gibi dört saatten daha uzun bir sürede plazmayı pıhtılaştırmaktadırlar (15). Bazı koagülaz negatif stafilocokların oluşturdukları proteazlar da plazmadaki protrombini trombine dönüştürebilir ve koagülaz olmadığı halde reaksiyon pıhtı oluşumu ile sonuçlanabilir. Uzamış inkübasyonda ise bazı suşların oluşturduğu stafilokinazlar fibrini lizis ederek pıhtıyı çözerler ve yanlış negatif sonuç bildirebilir (10,15).

S. aureus dışında bazı bakteriler örneğin *Pseudomonas aeruginosa*, *Serratia marcescens* ve özellikle *Enterococcus faecalis* gibi bazı enterokoklar koagülaz aktiviteleri ile değil ama sitratı metabolize ederek plazmayı pıhtılaştırıp yanlış olumlu sonuç verebile-

ceklerinden plazmanın pıhtılaşmasını önleyici olarak koagülaz testlerinde antikoagülan olarak sitrat yerine EDTA kullanılması önerilmektedir(15). Dehidrate tavşan plazması *S. aureus*, *S. intermedius* ve *S. Schleiferi*'in için, insan plazması ise *S. lugdunensis* ve *S. Schleiferi*'in çalışmalarında önerilmektedir (7, 15).

İnsan kaynaklı özellikle de kan bankalarından sağlanan plazmalarda değişken CRF ve antistafilokokal antikorların, streptokinaz ve proteinazların varlığı yalancı negatif reksiyonlara yol açabilmektedir (5, 10). Pıhtı oluşumunu takip süreleri de bu testin güvenilirliği konusunda yaşanan diğer önemli bir problemdir (10).

S. aureus'un koagülaz negatif stafilokoklardan ayırt edilmesi için yaygın olarak araştırılan bir özelliği de DNaz aktivitesidir. Ülkemizde DNaz testi ile bildiriler sınırlıdır. Eraksoy' un (10) çalışmasında tüpte koagülaz testiyle saptanan *S. aureus* suşlarının tümünün DNaz pozitif bulunduğu bildirilmiştir. Bizim çalışmamızda da benzer sonuçlar elde edilmiştir. Ayrıca koagülaz negatif stafilokoklar arasında % 4 oranında bulunan DNaz yapımı Eraksoy' un çalışmasında bulunduğu % 11'lik orandan düşük bulunmuştur. Morton ve Cohn (14) koagülaz pozitif *S. aureus* suşlarının % 98' i ve koagülaz negatif *S. epidermidis* suşlarının %13.5'inin DNaz yaptıklarını bildirmişlerdir. Jeffries (15) koagülaz ve DNaz arasındaki korelasyonu % 91.3 olarak bildirmiştir.

Lamda koagülaz testleri hızlı sonuç verdikleri (20 saniye), kolay uygulandıkları ve ucuz oldukları için birçok klinik mikrobiyoloji laboratuvarında kullanılmaktadır. Ancak bu testlerde otoaglutinasyon görülmesi, kümeleştirici faktöre sahip bazı koagülaz negatif stafilokokların varlığı nedeniyle lamda koagülaz testlerinin tüpte koagülaz testleriyle doğrulanması önerilmektedir (4, 15). *S. aureus* suşlarının tümünde kümeleştirici faktör varlığını bildirenlerin yanı sıra bu oranı insan plazması ile % 82, tavşan plazması ile % 68 olarak bildirilen çalışmalarda mevcuttur (4, 10, 16).

Bir çalışmada % 17.5 kadar metisiline dirençli *S. aureus* suşunun lamda koagülaz deneyi ile negatif sonuç verdiği belirlenmiştir (17). Bizim çalışmamızda *S. aureus* olarak tanımlanan suşlardan yedisi lamda koagülaz deneyi ile negatif sonuç vermiştir,

bunlardan ikisi metisiline dirençli bulunmuştur. Ayrıca metisiline dirençli *S. aureus* suşları kümeleştirici faktör oluşturmayabilir. Oberhofer ve Koneman (13, 15) clumping factor oluşturmayan metisiline dirençli suşların tüpte aglutinasyon ve termonükleaz testleriyle doğrulanmasını önermektedirler. Bazı araştırmacılar *S. aureus* olmayan (*S. lugdunensis*, *S. schleiferi*, *S. intermedius*) ancak kümeleştirici faktör pozitif suşlar bildirmişlerdir (18).

S. aureus için karakteristik ayırt edici bir özellik de protein A varlığıdır(4, 13,18). Çalışmamızda 68 suş ticari lateks aglutinasyon testi ile *S.aureus* olarak tanımlanmıştır. Bu suşların 64'inde tavşan plazmasıyla tüpte koagülaz ve DNaz testleri uyumlu sonuç vermiştir. Değişik yöntemlerle yapılan çalışmalar, protein A' nın *S. aureus* suşlarının % 88-99 kadarında bulunabileceğini göstermektedir (10). Janda ve ark. (19) *S. aureus*' un tanımlanmasında kullandıkları lateks aglutinasyon testini % 99 duyarlı ve % 100 spesifik bulmuşlardır.

Kümeleştirici faktör ve protein A varlığını saptayan lateks aglutinasyon testlerinin özellikle metisiline dirençli *S. aureus* suşlarında nadiren yalancı negatif sonuç verdiği bildirilmektedir (20). Bir araştırmada ticari lateks aglutinasyon testi ile 72 suş *S. aureus* olarak tanımlanmış ve bu suşların 63' ü insan plazmalı lam koagülaz ve tavşan plazmalı lam koagülaz testleriyle pozitif reaksiyon vermiştir. Aynı çalışmada lateks aglutinasyon testi negatif olan 128 suşun 2'sinde tavşan plazmalı lam koagülaz, 3' ünde tüp koagülaz testi ile pozitif reaksiyon gözlenmiştir. Farklı plazmalar kullanılarak testler tekrarlanmış ve aynı sonuçlar alınmıştır. Bu nedenle bu reaksiyonlar yalancı pozitiflik olarak yorumlanmıştır (21). Eraksoy' un çalışmasında insan plazmalı lam koagülaz testi kullanılarak 167 *S. aureus* suşunun 164'ünde kümeleştirici faktör varlığı edilmiştir (10).

S. aureus identifikasyonunda tüp koagülaz testi referans testi olarak geçerliliğini korumaktadır. Bu testle nadiren görülen yalancı pozitiflikleri, pozitif ve negatif kontrol suşlar kullanılarak önlemek mümkündür. Ancak insan veya tavşan plazmalı lam koagülaz ve ticari lateks aglutinasyon testleri de oldukça güvenilir alternatif testlerdir (21).

Sonuç olarak, *S. aureus* identifikasyonunda DNaz, tüpte koagülaz, lateks aglutinasyon testleri arasında çok iyi korelasyon saptanmıştır ve referans bir test olarak değerlendirilen tüpte koagülaz testi kadar DNaz ve lateks aglutinasyon testleri de hassas, doğru ve güvenilir bulunmuştur. Lamda koagülaz testinin ise alternatif bir test olarak diğer testlerle doğrulanması gerektiği düşünülmüştür.

KAYNAKLAR

1. **Kocagöz S.** Gram pozitif koklarda tiplendirme yöntemleri. XXVII Türk Mikrobiyoloji Kongresi Özet Kitabı, 1998; s. 96-7.
2. **Güler N, Töreci K.** Stafilocoklarda antibiyotiklere direnç gelişimi ve yarattığı sorunlar. *İnfeksiyon Dergisi* 1995; 9: 7-10.
3. **Sümbül M, Bitirgen M, Ural O.** Çeşitli klinik örneklerden izole edilen stafilocok suşlarının amoksisilin, amoksisilin-klavulanat ve sefoperazon-sulbaktam kombinasyonlarına karşı in vitro duyarlılıklarının araştırılması. *İnfeksiyon Dergisi* 1996; 10: 161-2.
4. **Baron EJ, Peterson LR, Finegold SM.** Bailey Scotts Diagnostic Microbiology. 9 th Edition, Mosby; 1994.
5. **Koneman EW, Allen SD, Janda WM, Schreckenberger PC, Winn WC.** Color Atlas and Textbook of diagnostic Microbiology. Fourth Edition. JB Lippincott company; 1992.
6. **Novick RP.** Staphylococci. In: **Devis B, Dulbecco R, Eisen HN, Ginsberg HS** (eds). Microbiology. Fourth Edition, JB Lippincott Company 1990; p: 539.
7. **Langlois BE, Harmon RS, Akers K, Aaron DK.** Comparison of methods for determing DNaz and phosphatase activities of Staphylococci. *J Clin Microbiol* 1989; 27:1127.
8. **Georg P, Waldfogel F.** Giriş. Stafilocok infeksiyonlarında son bilgiler. *İnfeksiyon Hastalıkları Gündemi (Current Opinion in InfectiousDiseases, çevirisi), özel ekinde* 1995; s: 2.
9. **Kayser FH, Bienz KA, Eckert J, Lindenmann J.** Tıbbi Mikrobiyoloji. p: 152 8. Baskı Nobel Tıp Kitapevleri 1997.
10. **Eraksoy H.** Klinik mikrobiyoloji laboratuvarında *Staphylococcus aureus*' un identifikasyonu. *Türk Mikrobiol Cem Derg* 1998; 18: 122.
11. **Gudding R.** Differentiation of Staphylococci on the basis of Nuclease Properties. *J Clin Micr* 1983; 18: 1098.
12. **Karabiber N, Emektaş G.** *Staphylococcus aureus*' un identifikasyonunda lateks aglutinasyon ile tüp koagülaz testlerinin karşılaştırılması. *Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti Dergisi* 1992; 22: 16.
13. **Waldvogel FA.** *Staphylococcus aureus* (Including toxic shock syndrome). **Mandel, Douglas, Bennet (eds)** Principles and Practice of Infectious Diseases. Third ed Churchill Livingstone, New York p: 1489-1510; 1990.
14. **Morton HE, Cohn J.** Coagulase and deoxyribonuclease activities of staphylococci isolated from clinical soruces. *Appl Microbiol* 1972; 23: 725.
15. **Mac Faddin JF.** Biochemical Tests for Identification of Medical Bacteria. Coagulase Test. p. 105 Third Edition. Lippincott Williams&Wilkins; 2000.
16. **Lebeau C, Vandenesch F, Greenlend T.** Coagulase expression in *Staphylococcus aureus* in positively and negatively modulated b yor agr-dependent mechanism. *J Bacteriol* 1994; 176: 5534-6.
17. **Kuusela P, Hilden P, Savolainen K, Vuento M, Lyytikäinen O, Vuopi-Varkila J.** Rapid Detection of Methicillin Resistan *Staphylococcus aureus* Strains Not Identified by Slide Agglutination Tests. *J Clin Micr* 1994; 32: 143.
18. **Guardati MC, Guzman CA, Piatti G, Pruzzo C.** Rapid Methods for Identification of *Staphylococcus aureus* when Both Human and Animal Staphylococci Are Tested: Comparison with a New Immunoenzymatic Assay. *J Clin Micr* 1993; 31: 1006.
19. **Janda WM, Ristow K, Novak D.** Evaluation of RapiDEC Staph for Identification of *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis* and *Staphylococcus saprophyticus*. *J Clin Micr* 1994; 32: 2056.
20. **Laircey R, Buck GE.** Performance of four slide agglutination methods for identification of *Staphylococcus aureus* when testing methicillin resistant staphylococci. *J Clin Microbiol* 1987; 25:181.
21. **Durmaz G, Aydınlı A, Akgün Y.** *Staphylococcus aureus* İdentifikasyonunda Tüp Koagülaz, Lam Koagülaz ve Lateks Aglutinasyon Testlerinin Karşılaştırılması. *Flora İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Dergisi.* 1997; Cilt 2, Sayı 3, s: 208-211

OLGU SUNUMU

İZMİR ATATÜRK EĞİTİM HASTANESİ TIP DERGİSİ 2006, 44 (2): 99-103

Ceyhun DİZDARER
Sema KALKAN
Irmak İPEK
Tuğrul OZCAN
Gökmen BİLGİLİ
Suna ASİLSOY

Dr. Behçet Uz Çocuk Hastalıkları ve
Cerrahisi Eğitim ve Araştırma
Hastanesi, İZMİR

ÇOCUKLUK YAŞ GRUBUNDA OTOİMMÜN POLİGLANDÜLER SENDROMLAR (OPS): TİP I VE TİP III C OPS'LI İKİ OLGU

Polyglandular Autoimmune Syndrome (PAS) in
Childhood: Case Report of Type I and III C Forms

Anahtar Sözcükler:

Otoimmün Poliglandüler
Sendrom (OPS), Tip I , Tip
III C, Vitiligo.

Key Words:

Polyglandular Autoimmune
Syndrome (PAS), Type I,
Type III C, Vitiligo.

ÖZET

Otoimmün Poliglandüler Sendromlar (OPS) endokrin veya non-endokrin organların nadir görülen otoimmün hastalığıdır. Klasik olarak Tip I, II ve III olarak üç gruba ayrılmaktadır. Tip I OPS: adrenal yetmezlik, otoimmün hipoparatiroidizm ve mukokütanöz kandidiyazisten ile karakterizedir. Onbir yaşında hipoparatiroidizm ve mukokütanöz kandidiyazis nedeni ile başvuran olgu Tip I OPS tanısı aldı. Hastanın tanı anında ve altı yıllık izleminde Addison hastalığı gelişmedi. Fakat, Tip I OPS için nadir görülen otoimmün tirodit bu olguda ortaya çıktı. Ayrıca, hastaya bozulmuş intravenöz glikoz tolerans testi nedeni ile yaklaşık bir yıl süre nikotinamid ile Diabetes mellitus profilaksisi verildi. Beklentilerden farklı olarak olgunun normal pubertal gelişimi oldu. İkinci sunulan dört yaşında kız hasta vitiligo nedeni ile başvurdu. Ayrıntılı bakışında grade 1a guatr ile otoimmün tirodit olduğu saptanarak, otoimmün tirodit ve vitiligonun birlikteliği olan, OPS Tip III C tanısı konuldu. Hastanın yaşı küçük olmasına rağmen vitiligonun otoimmün bir hastalık ile beraber olması ve OPS sınıflaması yapılabilmiş olması nedeni ile ilginç bulundu.

Bu iki olgu ile çocukluk döneminde OPS'lerin prezentasyon ve gelişim çeşitliliği vurgulandı.

SUMMARY

Polyglandular Autoimmune Syndrome (PAS) is a rare autoimmune disorder of endocrine or non-endocrine organs. There are three forms classified as PAS type I, II, and III. Type I PAS is characterized by Addison disease, autoimmune hypoparathyroidism and mucocutaneous candidiasis.

An eleven-year-old boy has been diagnosed as PAS type I due to his hypoparathyroidism and mucocutaneous candidiasis. He did not have an Addison disease at diagnosis as well as during his six years of follow up. However, he has developed an autoimmune thyroiditis, a rare condition for Type I PAS. Moreover, since impaired intravenous glucose tolerance test (IVGTT) he has been on nicotinamide for prophylaxis of Type I Diabetes mellitus for about a year. As opposed to expectation, he has normal onset and development of puberty.

Yazışma adresi: Dr. Sema KALKAN

P.K. 844 Pasaport İzmir

Tel: 0 232 375 16 74 GSM: 0 505 779 73 12

Faks : 0 232 375 54 14

E-mail: semakalkan2005@yahoo.com

The second reported case was a four-year-old girl presented with vitiligo. Her detailed assessment revealed a grade 1 A goiter and autoimmune thyroiditis brought about PAS III C identified as presenting of an autoimmune thyroiditis with vitiligo. It was interesting that in spite of her small age, she had a vitiligo with accompanying disease that provided the classification of PAS. Here, we would like to underline the diversity of presentation and development of PAS at childhood period.

GİRİŞ

Otoimmün poliglandüler sendromlar (OPS), iki veya daha çok organ-spesifik ototimmün hastalığın bir arada bulunması ile karakterizedir. 1980'de yılında Neufeld ve Blinzard tarafından sınıflandırılmış olup günümüzde üç klasik tipte ele alınmaktadır. Tip I OPS: adrenal yetmezlik, hipoparatiroidizm ve mukokütanöz kandidiyazisten en az ikisinin varlığı, Tip II OPS: adrenal yetmezlik veya adrenalitisin serolojik göstergeleri ile birlikte otoimmün tiroid hastalığı ve/veya tip I diabetes mellitus varlığı veya tiroid ve/veya pankreasa ait serolojik göstergelerin varlığı, Tip III OPS: adrenal yetmezlik olmaksızın otoimmün tiroid hastalığının diğer endokrin (Tip I diabetes mellitus) veya endokrin dışı organ spesifik otoimmün (pernisioz anemi, vitiligo) hastalıkların birlikteliği olarak kabul edilmektedir (1).

OLGU 1

On bir yaşında erkek olgu halsizlik, kol ve bacaklarda kramp yakınmaları ile başvurdu. Öyküsünde son 6 ay içinde yüzdenden başlayan, zamanla kollara ve bacaklara yayılan, cilt renginde açılmalar; çocukluğundan itibaren uzun zaman iyileşmeyen ağız içi yaraların varlığı tanımlanmakta idi. Özgeçmişinde özelliği olmayan hasta, ikinci dereceden akraba olan sağlıklı anne ve babanın ikinci çocuğu idi. Ailede benzer şikayetleri olan başka bir birey yok idi.

Fizik bakıda kilo 70 kg (75-90p), boy 180 cm (75-90p), vücut ısısı 37.3° C, kardiak nabızı 86/dk, solunum sayısı 14/dk, kan basıncı 90/60 mmHg saptandı. Tüm vücutta yaygın çok sayıda ve değişik boyutta (5-10 mm çapından, 10-15 mm'ye varan) hipopigmente lezyonlar; tırnaklarda kalınlaşma, kalıcı dişlerde mine hipoplazisi ve ağızda kandidiyazis mevcuttu. Ebe eli ve Chvostek belirtisi pozitif bulundu. Tanner evrelemesine göre prepubertal olan olgunun diğer sistem bakıları olağandı.

Hastaya laboratuvar değerleri (Tablo 1) de akut hipokalsemi (Ca: 6.6 mg/dl) ile uyumlu olması nedeni ile

%10 Ca glukonat 2 ml/kg dozdan, 6 saatlik aralar ile intravenöz olarak yavaş enjeksiyon şeklinde verilmeye başlandı. Olgunun tamamlanan laboratuvar değerlendirilmesi hipoparatiroidiye sekonder hipokalsürik hipokalsemiyi doğruladıktan sonra oral Ca suplemantasyonuna (20 mg/kg elementer dozda) geçildi. İdame tedaviye ayrıca kalsitriol (0.5µg/gün) ekledi.

Olguda hipoparatiroidizm, kronik mukokütanöz kandidiyazis ve vitiligo nedeni ile otoimmün poliglandüler sendrom olabileceği düşünüldü ve diğer tutulumlar açısından tarama yapıldı. Adrenokortikal yetmezlik, diyabet ve tiroidit saptanmadı (Tablo1). Malabsorbsiyon, pernisiyoz anemi ve hepatit bulgularına rastlanmadı.

İzleme alınan hastada takibin ikinci yılında evre 1a guatr ile klinik prezentasyonu olan otoimmün tiroidit gelişti. Kompense hipotiroidi tablosu ile uyumlu klinik ve laboratuvar bulguları olan olguya Na-L-Tiroksin 2µg/kg/gün başlandı.

Aynı yılın ikinci yarısında glutamik asid dekarboksilaz antikorlarının (GAD) pozitif olması, açlık kan şekerin 111 mg/dl, Hemoglobin A1c'nin %6 olması nedeni ile hastaya intravenöz glikoz tolerans testi (İVGTT) yapıldı (Tablo 1). Olgunun her ne kadar İVGTT'de K değeri (glikozun kaybolma sabitesi) 1.4'ün üstünde olsa da, birinci faz insülin yanıtının (FPIR=1'+3' dakikalardaki insülin değerlerinin toplamı) düşük olması (100µU/ml üstünde olan normal değerlere göre hastamızda 68 saptandı) nedeni ile oral glikoz tolerans testi (OGTT) uygulandı. OGTT normal sınırlarda olması nedeni ile nikotonamid eklendi (2). Bir yıl sonra tekrarlanan İVGTT (FPIR (1'+3')=109µU/ml, K=7) ve OGTT, açlık kan şekerleri ve hemoglobin A1C (%4) düzeyleri normal sınırlarda bulundu.

Altı yıl boyunca izlenen hasta klinik olarak normal pubertal gelişim gösterdi. Ayrıca açlık ve tokluk kan şekerleri ve hemoglobin A1C düzeyleri normal seyretti. Hipokalsemi atakları olamadı. Ötiroid durum replasman tedavisi ile sağlandı.

Tablo 1. Hastaların laboratuvar verileri.

Parametreler	1.Hastanın değerleri	2.Hastanın değerleri	Normal sınırlar		
Hemoglobin (Hb)	8.5	10.5	11.5-15.5 g/dl		
Ortalama Eritrosit Volümü (MCV)	80	82	80-95fL		
Lökosit sayısı	8000	7500	4500-13500 /mm ³		
Trombosit sayısı	180000	280000	150000-400000 /mm ³		
Kalsiyum	6.6	8.6	8.5-10.2 mg /dl		
Fosfor	7.3	4.3	2.9-5.4 mg/dl		
Magnezyum	1.5	2.2	1.5-2.3 mg/dl		
Alkalen Fosfataz (ALP)	184	284	130-560 U/L		
Renal Ca kaybı (24saatlik)	1.9	-	<4 mg/kg/gün		
Spot idrarda kalsiyum/kreatinin oranı	0.01	-	< 0.21		
İntakt PTH	10	-	15-60 pg/ml		
Kortizol (8.00)	15	7	5-23 µg/dl		
	Tanı / 2.yıl				
Tiroid Stimulan Hormon (TSH)	3.2 / 100	50	0.34-5.6 uU/ml		
Serbest Triiodotironin (FT3)	4.5 / 1.4	1.0	2.39-6.79 pg/ml		
Serbest Tiroksin (FT4)	1.11 / 0.2	0.59	0.58-1.64 ng/dl		
Anti-t	12 / >300	1764	< 34 IU/ml		
Anti-m	2 / 411	828	< 12 IU/ml		
Açlık Kan Şekeri	90 / 111	110	60-100 mg/dl		
Hemoglobin A1c	- / 6	5.8	4.2-5.9%		
Glutamik Asid Dekarboksilaz Antikoru (GAD)	Negatif / 5.8	Negatif	<1 IU/ml		
İntravenöz Glikoz Tolerans Testi (İVGTT)	Dak / İnsülin/ Glikoz	-	Dakika	İns	Gli
				µU/ml	mg/dl
	0' / 7.3 / 108		0'	7-24	70-105
	1' / 28 / 282		1	25-231	200-280
	3' / 40 / 175		3	18-276	200-280
	5' / 34 / 170		5	16-166	150-200
	10' / 22.6 / 126		10	4-38	100-150
Birinci Faz İnsülin Yanıtı	68	-	>100µU/ml		
FPIR (1'+3') İVGTT					
K (Glikoz Kaybolma Katsayısı)= 69/T 1/2	6.9	-	>1.4		
Oral Glikoz Tolerans Testi (OGTT)	Dakika / Glikoz	Dakika / Glikoz	Dakika	Glikoz mg/dl	
	0' / 109	0' / 109	0'	70-105	
	60' / 146	60' / 146	60'	120-170	
	90' / 104	90' / 104	90'	100-140	
	120' / 105	120' / 105	120'	70-120	
Anti-Nükleer Antikor (ANA)	Negatif	Negatif	<1/40		
Anti-dsDNA	Negatif	Negatif	480-800U		
Karaciğer Mikrozom Tip I Antikorları (LKM I)	Negatif	-	Negatif		
Uzun ACTH uyarı testi kortizol kortizol	-	Bazal	Test sonrası	Bazal	Test sonrası
		5	72	µg/dl	µg/dl
				7-29	35-130

OLGU 2

Dört yaşında kız olgu son altı ay içinde sağ diz ve gluteus arkasında noktasal başlayan ve giderek yayılan beyazlaşma alanların varlığı nedeni ile başvurdu. 2.750 gram (3-10p) doğan hastanın öz ve soy geçmişinde özellik yok idi. Hastanın fizik bakımında ağırlık 17.600 gram (25-50p), boy 104 cm (10-25p), vücut ısısı 37.5° C, kardiak nabızı 96/dk, solunum sayısı 16/dk, kan basıncı 90/60 mmHg saptandı. Sağ diz cildinde 7-8 adet 2x3 cm'lik, sağ gluteus cildinde 5-6 adet 1x2 cm'lik hipopigmente alanları gözlemlendi. Prepubertal, evre 1a guatrı vardı. Diğer sistem bakıları normal sınırlarda bulundu. Olgunun hemogram, iyonogram, karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri normal saptandı. Yapılan tiroid fonksiyon testleri ve otoimmün taramaları kompanse hipotiroidi ile uyumlu bulunması sonucu 3 µg/kg/gün Na-L Tiroksin başlandı (Tablo 1). Vitiligo ve otoimmün tiroidit hastada otoimmün poliglandüler sendromları düşündürerek diğer endokrin veya endokrin dışı organ spesifik otoimmün hastalıkların birlikteliği araştırıldı (Tablo 1). Bunlardan açlık kan şekeri ve hemoglobin A1C üst sınırdaki olması nedeni ile uygulanan OGTT normal sınırlarda bulundu. Ayrıca sabah kortizol düzeyi normalin alt sınırlarında olması nedeni ile uzun ACTH uyarı testi yapıldı. Normal yanıt elde edildi. Anti-nükleer, adrenokortikal ve GAD antikorlarının negatif saptandı.

Henüz takibinin birinci yılında olan olgu otoimmün tiroid hastalığı ve vitiligo nedeni ile tip III C otoimmün poliglandüler sendrom kabul edilerek takibe alındı.

TARTIŞMA

Günümüzde Otoimmün Poliglandüler Sendromlardan Tip I OPS APECED (otoimmün polien-dokrinopati-kandidiyazis-ektodermal distrofi) veya Whitaker sendromu olarak da isimlendirilmektedir. Tanı için 3 ay veya daha uzun süre adrenal yetmezlik, hipoparatiroidizm ve mukokütanöz kandyazisten en az ikisinin varlığı gerekmektedir (3).

Birinci olguda ilginç ve eğitici olan bulgular aşağıdaki şekilde özetlenebilir: otoimmün tiroidit gibi tip I de nadir görülen bir tablonun ikinci yılda görülmüş olması; prediyabet olarak kabul edilebilen

bozulmuş İVGTT' nin nikotin amid ile veya spontan olarak düzelmesi; hipogonadotropik hipogonadizm beklenirken hastamızda normal spontan pubertenin gerçekleşmesidir.

Addison hastalığı vakaların yaklaşık %75'de inde bildirilmiş olup hastamızda henüz izlenmedi. Akin-soto OPA ve ark tanının genellikle geciktiğini ve başlangıç yaşının genellikle adölesan dönemden önce olduğu bildirmektedirler (4).

Olgumuzda saptadığımız otoimmün tiroidit OPS tip I'li hastalarda %2-13 oranında görülmekte olduğu bildirilmiş olup tip II de daha sık olduğu düşünülmektedir (>%40) (5).

Hipoparatiroidizm bulguların tip I için patognomonik olması nedeni ile hastamız tip II 'den kolayca ayırt edildi.

Her ne kadar otoantikörlerin pozitifliği klinik hastalığın ortaya çıkacağına işaret etmese de olgumuzun bozulmuş İVGTT ile beraber pozitif GAD antikörüne sahip oluşu klinik diyabet açısından yakın takip gerektiğini düşündürdü (1).

Ayrıca hastada pubertal gelişme geriliği beklenmesine rağmen (OPS tip I'li hastalarda %17-50) normal spontan puberte tamamlandı (6).

Yukarıda söz edilen özellikler nedeni ile OPS'li bir hastanın belli bir gruba sokulmasının zorluğu ve o grup içinde iken grup özelliklerin hepsini taşımasından ziyade temel olanları barındırıp diğerleri açısından takibi gerektiğini ortaya koymaktadır.

İkinci hastada ise adrenal yetmezlik olmaksızın otoimmün tiroid hastalığına diğer endokrin veya endokrin dışı organ spesifik otoimmün (pernisiyoz anemi, vitiligo) hastalığın eşlik etmesi nedeni ile Tip III OPS kabul edildi. Subgrupun belirlenmesinde otoimmün tiroiditle birlikte olan hastalık esas alınmış olup kullanılan sınıflamaya göre Tip III A: Otoimmün tiroid hastalığı ve Tip Ia DM; Tip III B: Otoimmün tiroid hastalığı ve Pernisiyoz Anemi; Tip III C: Otoimmün tiroid hastalığının ve Vitiligo ve/veya Alopesia Areata ve/veya Diğer Organ Spesifik Otoimmün Hastalıkların varlığı esas alınmış, bu nedenle olgumuzda vitiligo olması Tip IIIC tanısını koydurdu (1,7).

Bu hastanın ilginç olan tarafları yaşının küçük olmasına rağmen belli bir OPS sınıfına sokulmuş olması, ama bunun klinik izlem ile grup değiştirebileceği unutulmaması; yine küçük yaşta vitiligo gibi bir bulgunun endokrin patoloji ile birlikteliği çok sık görülmesi de bu hastada izlenmiş olmasıdır.

Genel popülasyonda tip III görülme sıklığı 8/1000 olarak bildirilmiş olup, çocukluk yaş grubunda sıklığı bilinmemektedir. Sıklıkla 30-40 yaşlarında, kadınlarda ortaya çıkan bu tablo tüm yaşlarda var olabilmesine rağmen infant dönemde oldukça nadir rastlanan bir durumdur (8).

Bir çok endokrinopatiji erişkinde beraberinde getiren vitiligo erken yaşlarda başladığında OPS açısından daha düşük risk taşıdığı bildirilmektedir. Handa ve arkadaşları 625 Hintli çocukta yaptıkları çalışmada %1.3 oranında otoimmün bir hastalık ile beraberlik saptamışlardır. Bu hastalarda pigmentasyon kaybı, antitirozinaz ve antimelanosit otoantikörlara bağlı melanosit yıkımı ile açıklanmaya çalışılmaktadır (9).

Pernisyöz anemi ve immün Tip I DM, Tip III OPS'de diğer iki subgrubun en önemli ana unsurları olmakla beraber Çölyak hastalığı, Hipogondizm ve Myastiya Gravis gibi organa spesifik otoimmün hastalıklar OPS III' e eşlik edebildiği gibi, Sarkoidoz, Sjögren Sendromu ve Romatoid Artrit beraberliği artmış sistemik otoimmün hastalıklar grubunu oluşturmaktadırlar (10).

Sonuç olarak; iki olguda OPS' lerin prezenatasyon çeşitliliği ve takiplerindeki farklılıklar açısından eği-

ti bulunup, bu tip hastalara yaklaşımda vizyonun mümkün olduğu kadar geniş tutulması gerektiği vurgulanmak istendi.

KAYNAKLAR

1. Darcan A. Otoimmün Poliglandüler Sendromlar. In: Günöz H, Öcal G, editors. *Pediatric Endocrinoloji*. 1st ed. Ankara: Kalkan Matbaacılık; 2003. p. 613-623.
2. Elliott RB, Pilcher CC, Fergusson DM. A population based strategy to prevent insulin-dependent diabetes using nicotinamide. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 1996; 9: 501-509.
3. Ahonen P, Myllarniemi S, Sipila I, Perheentupa G. Clinical variation of autoimmune polyendocrinopathy-candidiasis-ectodermal dystrophy (APECED) in series of 68 patients. *N Eng J Med* 1990; 322: 1829-1836.
4. Akinsoto OPA, Jabbor SA. Polyglandular Autoimmune Syndrome, Type I, *E-Medicine* 2003; 1-10.
5. Betterle C, Greggio NA, Volpato M. Clinical review 93: Autoimmune polyglandular syndrome type 1. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83(4): 1049-55.
6. Schatz D, Winter W. Autoimmune polyglandular syndromes. In Sperlina MA (ed). *Pediatric Endocrinology* (2nd). Philadelphia: WB Saunders Co; 2002, p 678-688.
7. Aung K, Salmon M. Polyglandular Autoimmune Syndrome, Type III. *E-Medicine* 2003; 1-16.
8. Lehsin M. Polyglandular autoimmune syndromes, *Am J Med Sci* 1985; 290 (2): 77-88.
9. Handa s, Dogra S. Epidemiology of childhood vitiligo: a study of 625 patients from North India. *Pediatr Dermatol* 2003; 20(3): 207-210.
10. Perheentupa J. APS-I/APECED: The clinical disease and therapy. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2002; 31: 295-320.

OLGU SUNUMU

İZMİR ATATÜRK EĞİTİM HASTANESİ TIP DERGİSİ 2006, 44 (2): 105-107

İsmail YAMAN
Hayrullah DERİCİ
Okay NAZLI
Tuğrul TANSUĞ
Ali Serdar İŞGÜDER
Ali Doğan BOZDAĞ

İzmir Atatürk Eğitim ve Araştırma
Hastanesi, 3. Cerrahi Kliniği

SAINT'S TRIAD AND JEJUNAL DIVERTICULA: REPORT OF A CASE

Saint Triadi ve Jejunal Divertikül: Olgu Sunumu

Anahtar Sözcükler:

Saint triadı, divertiküller,
jejunum

Key Words:

Saint's triad, diverticula,
jejunum

ÖZET

Safra kesesi taşı, hiatus hernisi, kolon divertikülleri ve jejunum divertikülleri bulunan 60 yaşındaki bir olgu sunulmuştur. Hastaya kolesistektomi uygulanmış ve divertiküllü jejunal segment çıkarılmıştır. Saint triadı ender görülen bir durumdur ve jejunum divertikülleri ile birlikteliği çok daha seyrekdir.

SUMMARY

Asixty years old male patient who had cholelithiasis, hiatal hernia, and colonic and jejunal diverticula is presented. The patient had undergone cholecystectomy and resection of the jejunal segment with diverticula. Saint's triad is a rare condition and association with jejunum diverticula is less common.

INTRODUCTION

Saint's triad was first reported by CMF Saint of University of Cape Town about half a century ago. He has noted occasional association of diverticular disease, hiatus hernia, and gallstones (1). Although each component of this syndrome is fairly common, the Saint's Triad is relatively rare.

Jejunioleal diverticula are reported as 0.5-2.3% in clinical series and 0.3-4.5% in necropsy studies; and the majority is in the jejunum (80%). Jejunal diverticula are more frequent in the sixth and seventh decades and among males. They usually accompany colonic diverticula and most patients are asymptomatic (2,3).

We report a case of Saint's triad associated with asymptomatic jejunal diverticula.

Yazışma adresi: Dr. Hayrullah Derici
156 sok. No: 5/13 Bornova, İzmir
Tel: +90-532-4340234; Fax: +90-232-2434848;
e-mail: hayrullahderici@yahoo.com

CASE REPORT

Sixty years old male patient had intermittent abdominal pain for nine years and pain has increased during last two years. He had right upper quadrant pain on palpation. There was not any other symptom. Abdominal ultrasound scan revealed cholelithiasis. Blood count and blood chemistry tests were normal.

The patient underwent surgery for laparoscopic cholecystectomy. Laparoscopic exploration revealed two diverticula, one of which was a large one, on the proximal part of the jejunum. The operation was converted to open surgery as the jejunal diverticula could not be managed laparoscopically. The two jejunal diverticula found to be located at the 40th and the 45th cm from the ligament of Treitz during the laparotomy (Picture 1). There were also multiple small diverticula on the sigmoid colon (Picture 2) and a 2.5 cm wide Type I hiatal hernia. Cholecystectomy, resection of a 15 cm segment of the jejunum including the diverticula, and end-to-end jejunum-jejunostomy were performed. Postoperative course was uneventful and the patient was discharged on the fourth postoperative day. The patient was followed by upper gastrointestinal system (GIS) endoscopy and colonoscopy yearly. Type I hiatal hernia and multiple small diverticula on all segments of the colon were reported.

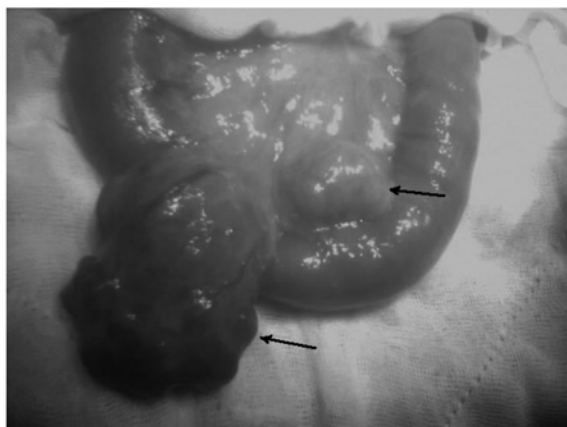


Figure 1. Jejunal diverticula. Arrows show the diverticula.

Histopathological examination of the specimen revealed cholelithiasis and two diverticula of the jejunum, one 5 x 4 cm and the other 3 x 2 cm.

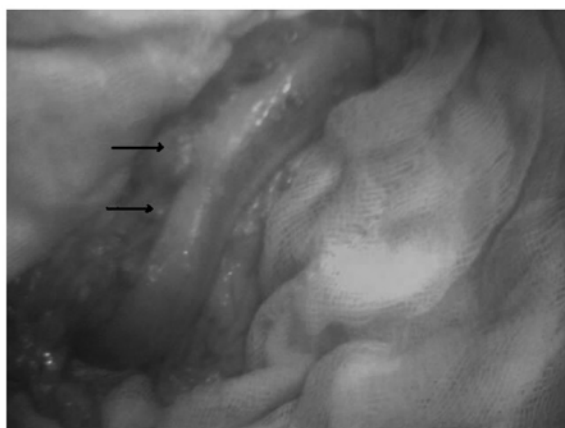


Figure 2. Diverticula of the sigmoid colon. Arrows show the diverticula.

DISCUSSION

Saint's triad, described as coexistence of hiatal hernia, cholelithiasis, and diverticulosis coli, has been reported with an incidence of 1% in the literature. The diagnosis and subsequent therapy is targeted at the dominating symptoms (1,4). The present case received a cholecystectomy and partial jejunal resection, but no further treatment for diverticulosis coli and hiatal hernia because the diverticular disease was asymptomatic without any previous episode of diverticulitis, and the hiatal hernia was Type I and a small one. The patient is on his second postoperative year without any complaint.

Although there are not many reports on Saint's triad during the recent years, there have been a number of case reports of associated pathologies, such as volvulus of the gall bladder, cancer of the colon, diverticulum of the cervicothoracic esophagus, and ovarian tumor (5-8). This case is presented as Saint's triad is a rare condition and associated with jejunal diverticula.

In conclusion, the patients with cholelithiasis should be meticulously evaluated with a detailed history of the complaints and symptoms preoperatively to rule out existence of associated pathologies. Careful exploration of the whole abdomen is essential during laparoscopic surgery as in open surgery.

REFERENCES

1. Burkitt DP, Walker AR. Saint's triad: confirmation and explanation. *S Afr Med J* 1976;54:2136-8.

2. Lipsett PA. Diverticular disease of the small bowel. In: Cameron JL, editors. *Current Surgical Therapy*. Philadelphia: Mosby;2001, pp 148-51.
3. Gear JS, Ware A, Fursdon P, Mann JL, Nolan DJ, et al. Symptomless diverticular disease and intake of dietary fibre. *Lancet* 1979;8115:511-4.
4. Hilliard AA, Weinberger SE, Tierney LM Jr, Midthun DE, Saint S. Clinical problem-solving. Occam's razor versus Saint's Triad. *N Engl J Med* 2004;350:599-603.
5. Blount L Jr. Saint's triad with carcinoma of the colon; a case report. *J Natl Med Assoc* 1963;55:320-1.
6. Gascard E, Jouve P, Imbert P, Gerin E. Saint's triad with a diverticulum of the cervicothoracic esophagus. *Mars Med* 1962;99:303-5.
7. Guariglia OO, Scheimberg AB, Feldman L, Moguilevsky L. Report of case of ovarian tumor ascites and right pleural effusion and Saint's triad. *Prensa Med Argent* 1963;50:947-9.
8. McAleese P, Kolachalam R, Zoghlin G. Saint's triad presenting as volvulus of the gallbladder. *J Laparoendosc Surg* 1996;6:421-5.