

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. Erhan AKGÜN
Dr. Galip AKHAN
Dr. Cezmi AKKIN
Dr. Gazanfer AKSAKOĞLU
Dr. Serdar AKYILDIZ
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. Yüksel ATAY
Dr. Halil ATEŞ
Dr. Hasan AYDEDE
Dr. Ali BALOĞLU
Dr. Serdar BAYATA
Dr. Oya BAYINDIR
Dr. Mustafa BAŞOĞLU
Dr. Pınar BALCI
Dr. Taner S. BALCIOĞLU
Dr. Feyyaz BALTACIOĞLU
Dr. Ayşen BAYKARA
Dr. Arslan BORA
Dr. Çağrı BÜKE
Dr. İlgül ZEREN BİLGİN
Dr. Ahmet BÖLÜKBAŞI
Dr. Şükrü CANGAR
Dr. Murat CELİLOĞLU
Dr. N. Ali COŞKUN
Dr. Seçkin ÇAĞIRGAN
Dr. Cem ÇALLI

Dr. Mehmet ÇELEBİSOY
Dr. Candan ÇİÇEK
Dr. Ahmet ÇOKER
Dr. Canan ÇOKER
Dr. Çetin DİNÇER
Dr. Zahide ELAR
Dr. Yakup ERATA
Dr. Füsün ERCİYAS
Dr. Serpil ERERMİŞ
Dr. Oktay ERGENE
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. Gürbüz GÜMÜŞDİŞ
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. Mert KAZANDI
Dr. Münir KINAY
Dr. Atilla KÖKSAL
Dr. Mehmet KÖSEOĞLU
Dr. Asuman MEMİŞ
Dr. Jale MENTEŞ

Dr. Nesrin MOĞULKOÇ
Dr. Cem NAZLI
Dr. Okay NAZLI
Dr. Mehmet Ali ÖNAL
Dr. Semih ÖNCEL
Dr. Cengiz ÖZBEK
Dr. İsmail ÖZDEMİR
Dr. Gökhan ÖZGEN
Dr. Serdar ÖZŞENER
Dr. Yücel ÖZTAN
Dr. İbrahim ÖZTURA
Dr. Cihat ÖZTÜRK
Dr. Aydın ÖZSARAR
Dr. Sülün SARIOĞLU
Dr. Nejat SARIOSMANOĞLU
Dr. Ferit SOYLU
Dr. İhsan Şükrü ŞENGÜN
Dr. Tuğrul TANSUĞ
Dr. Ercüment TARCAN
Dr. Fatma TATAR
Dr. Hasan TEKĞÜL
Dr. Mine TUNAKAN
Dr. Mehmet TUNCA
Dr. Metin TÜRKER
Dr. Mehmet TÜZÜN
Dr. M. Zafer UĞUZ
Dr. Engin ULUÇ
Dr. Recep Gür USTAOĞLU
Dr. Mehmet UYAR
Dr. Belkis ÜNSAL
Dr. Bülent ÜNDAR
Dr. Murat YEŞİL
Dr. Levent YOLERİ
Dr. Kemal YÜCESOY
Dr. Mine YÜCESOY

Sahibi

İzmir Hastanelerine Yardım ve
Bilimsel Araştırmaları Teşvik
Derneği adına,
İlgül Zeren BİLGİN
Dernek Başkanı

Sorumlu Müdür

Dr. Atilla ÇÖKMEZ

Yönetim Yeri

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

3 AYDA BİR
OLMAK ÜZERE
YILDA 4 SAYI
YAYINLANIR

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

Basım Yeri: **META Basım** Matbaacılık Hizmetleri ☎ 0 232 343 64 54, Bornova / İzmir

Basım Tarihi: 15-04-2007

YAZARLARIN DİKKATİNE

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

12. **Kaynaklar:** Metinde geçiş sırasına göre numaralandırılmalı ve her cümlemin sonunda parantez içerisinde belirtilmelidir. Metinde numarası geçmeyen kaynak yazılmamalıdır. Yazar sayısı beşten fazla olan makalelerde, ilk beş yazarın ardından 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 Hastaneleri Yardım ve Bilimsel Araştırmaları Teşvik Derneği

Basın Sitesi 35360, İZMİR

Tel: 0 232 244 56 24

e-mail: idhdergi@yahoo.com

İÇİNDEKİLER (Contents)

DERLEME

Pediyatrik Septoplasti

Pediatric Septoplasty

Ercan PINAR, Çağlar ÇALLI 157

KLİNİK ÇALIŞMA

Kardiyomiyoplasti Ameliyatı Geçirmiş Olan Bir Hastada Larinks

Mikrocerrahisi İçin Anestezi Seçimi

*Anaesthesia Choice for Laryngial Polyp Excision in a Patient who had
Cardiomyoplasty Operation*

Nimet ŞENOĞLU, Ali SOYDAN, Ağâh ÇERTUĞ, Fatih ÖĞÜT 161

Mikobakteriyoloji Laboratuvarı Sonuçlarının Retrospektif Olarak Değerlendirilmesi

Retrospective Evaluation of Mycobacteriology Laboratory Results

Alper AKGÜNEŞ, Hasan HAMZAÇEBİ, Cemal TELLİOĞLU, Salih BİLGİN 167

Anne Sütü Alan ve Almayan Bebeklerin Gelişimsel Özelliklerinin Karşılaştırılması

*The comparison of progressive characteristics of babies who were fed on breast
milk with those who weren't*

Nagehan BÜKÜŞOĞLU, İlhan KANDEMİR 171

Premenstruel Gerilim Sendromlu Olgularda Çinko ve Bakır Düzeyleri

The Levels of Zinc and Copper in Patients with Premenstrual Tension Syndrome

Hüsnü TÖRE YAVUZŞEN, Atilla KÖKSAL, Hakan YETİMALAR, Hüseyin İVİT 177

Remifentanil ve Alfentanilin, Vekuronyum Bromidin Oluşturduğu Nöromusküler

Blokaj Üzerindeki Etkileri

*The Effect of Remifentanyl and Alfentanyl on the Neuromuscular Block Produced By
Vecuronium Bromide*

Nimet ŞENOĞLU, Ali SOYDAN, Ağâh ÇERTUĞ 185

Romatoid Artritte İnsülin-Like Growth Faktör-1 ve İnsülin-Like Growth Faktör

Binding Protein-3 Düzeylerinin Sitokinlerle İlişkilerinin Değerlendirilmesi

*Evaluation of the Relation Between Insulin-Like Growth Factor-1 and Insulin-Like Growth Factor Binding
Protein-3 Levels and Cytokines in Rheumatoid Arthritis*

Ahmet YILDIRIM, Ahmet IŞIK 193

İÇİNDEKİLER (Contents)

Vermian Hipoplazi, Dandy-Walker Varianti: Bir Olgu Sunumu

Vermian Hypoplasia, Dandy-Walker Variant: A Case Report

Aşkın YILDIZ, Atilla KÖKSAL, Hakan YETİMALAR, Adnan KEKLİK, Hüseyin İVİT,
Külal ÇUKUROVA, Fadime PINAR 199

Yetişkinde İnvajinasyon Nedeni: İnce Barsak Lipomu

Lipoma of the small intestine: A cause of invagination in adults

Nükhet ELİYATKIN, Serap SURAL, Servet AĞDENİZ, Mehmet YILDIRIM,
Hakan POSTACI 203

Bir Tüberküloz Artrit Olgusu

Tuberculosis Arthritis: A Case Report

Sibel EL, Serap URAL, Nesrin TÜRKER, Nejat Ali COŞKUN, Figen KAPTAN,
Bahar ÖRMEN..... 207

Ercan PINAR
Çağlar ÇALLI

İzmir Atatürk Eğitim ve Araştırma
Hastanesi 3 KBB Kliniği

PEDİATRİK SEPTOPLASTİ

Pediatric Septoplasty

Anahtar Sözcükler:

Burun, çocuklar, septal
cerrahi.

Key Words:

Nose, children, septal
surgery.

ÖZET

Septum yenidoğan, çocukluk, ergenlik döneminde aktif olarak büyüyen ve orta yüz bölgesinin büyümesinde çok önemli görevleri olan bir yapıdır. Burun solunumu yapabilmek çocuğun genel sağlığı için çok önemlidir. Çocuklarda septum deviasyonu erken düzeltilirse fonksiyonel düzelmenin yanında, nazal büyüme ve gelişimde de iyileşmeler görülür.

SUMMARY

Nasal septum is an actively growing structure through out new born period, childhood and adolescence. It has a major role in the growth of the midface. Nasal breathing is very important for the general health of the child. If septal surgery is performed earlier, nasal growth may even benefit from the surgery even addition with functional improvement

GİRİŞ

Burun gelişimi ve büyümesi

Burunun gelişim dönemi embriyonik hayatta burun ve ilgili yapıların oluşumundan meydana gelir. Gelişim dönemi kabaca embriyonik dönemin 3. haftası ile 3. ayı arasındadır. 3. haftada maksiller ve mandibuler süreçler gelişmeye başlar ve olfaktör plakod görünür hale gelir. 3. ayda burun, maksilla ve mandibulanın gelişimi tamamlanmıştır (1).

Burun ve orta yüz iki maksiller ve mandibuler süreç ve nazal prominans tarafından intrauterin 4. ve 8. haftalar arasında oluşur (1). Burun plakodu veya olfaktuar plakod yüzey ektoderminde konveks bir kabarıklık olarak embriyo 4 haftalıkken milimetre belirlemeye başlar. Bu daha sonra fovea nasalis'e dönüşür ve nazal sak'ı oluşturur. Bu aşamadan sonra frontonazal prominans kaudal yöne doğru gelişir. Eşzamanlı olarak iki maksiller ve mandibuler süreç lateralden mediale doğru büyür (2). Maksiller süreç ile nazal prominans arasında birleşme olmazsa yarı damak/dudak ortaya çıkar (1,2).

Yazışma adresi: Op. Dr. Ercan PINAR
Şair Eşref Bul. No:80/13 Alsancak-İZMİR
Tel: 532 501 09 10
e-mail: epinar66@yahoo.com

Embriyo 6-7 haftalık (12-18 mm) olduğunda primitif burun kavitesi oluşur. Nazal piramit belirginleşmeye başlar. Embriyo 7-8 haftalık (22 mm) olduğunda burun septumu caudal yönde gelişmeye başlar. Burun lateral duvarında ileride konkaları oluşturacak üç adet tomurcuk belirginleşir (1).

Embriyo 2-2.5 aylık olduğunda maksiller ve damak süreçlerinde kemikleşme başlar. İntrauterin 3-3.5 ayda (uzunluk 10-12 cm) nazal konkalar hala kıkırdak yapıdadır (1). Nörokranium erişkin boyutunun %90'ına yaklaşık 6 yaşında iken erişir. Erişkinlerde bunlar birbirine eşittir. Nazal piramit yaş arttıkça belirginleşir, yükselir ve uzar. Burun büyüme hızı embriyonik hayatta ve yenidoğan döneminde yüksektir daha sonra ergenliğe kadar yavaşlar. (1,3-5).

Septum

Septum nazal kapsülün medial duvarından embriyonik hayatın ikinci-üçüncü ayları arasında gelişir. Doğumda vomer, maksiller krest ve palatin krest kemikleşmiştir. Doğumdan sonra septumun arka kısmı kraniyelden kaudale ve kaudalden kraniyale doğru kemikleşmeye başlar. Septumun özellikle anterior kısmı yenidoğan ve erken çocukluk döneminde hızlı bir büyüme gösterir ve bu büyüme daha sonra yavaşlar (1,4). Septal kıkırdağın kaudal parçasının büyümesi orta yüz bölgesinin dışı doğru büyümesini etkilerken anterior ve ventral parçasının büyümesi nazal piramidin belirginliğini ve uzunluğunu belirler (6,7).

Kıkırdak Septum

Kıkırdak septum hayatın ilk iki yılında çok hızlı büyür daha sonra yavaşlar ve 3 yaşındaysa neredeyse durur (1,3-5).

Perpendiküler Plate

Perpendiküler plate kıkırdak septumun kraniyal ve posterior parçalarının intrakartilaginöz kemikleşmesiyle oluşur. Bu oluşum 6. ayda krista galli bölgesinde başlar, kaudal ve anterior yönde yavaşça ilerler. Perpendiküler plate'in büyümesi 10 yaşına kadar hızlı bir şekilde devam eder daha sonra yaklaşık 40

yaşına kadar daha yavaş bir şekilde ilerler. Pübertede kemikleşme vomer'e kadar ulaşır (1).

Vomer

Vomer embriyonik hayatın onikinci haftasından doğuma kadar intramembranöz kemikleşmeyle oluşur. Kemikleşme kaudalden kraniyale doğru olur. İki lamel oluşur. Bu lamellerden kraniyal anterior parça V şeklindedir ve kıkırdak septumun posterior parçasını tutar. Posterior parça ise rostrum sfenoidale'yi oluşturur. 6-8 yaşlarında perpendiküler plate ile vomer birleşir, pübertede vomer premaksillaya ulaşır (1).

Burun Solunumunun Önemi

Nazopulmoner, nazokardiyak, nazovasküler, genito-nazal, gastronal, hapşırma (nazo-nazal) ve dalma refleksi literatürde tanımlanmış reflekslerdir (8). Bu refleksler burnun tüm vücut ile nasıl yakın etkileşimde olduğunun bir göstergesidir. Burun solunumu ağız solunumuna göre %10-20 daha fazla oksijen sağlar. Nefes alırken burun rezistans oluşturarak akciğerde negatif basıncı artırır. Periferik bronşoller daha fazla genişler, akciğerlerin verimliliğini artırır (8). Nitroz oksid (NO) akciğer damar yatağının çok etkin bir genişleticisi olan aerokrin bir mediatördür. Burun kaynaklı NO soluk alınan hava ile akciğerlere gider ve buradaki ventilasyon-perfüzyon uygunsuzluğunu azaltır. Bunun sonucu olarak oksijenasyon artar, pulmoner arter basıncı azalır (9).

Nazal siklus burun mukozasında, özellikle alt konkadaki, damarların dilatasyon ve vazokonstriksiyonu sonucu 3-5 saat ara ile burnun bir tarafının tıkanıp diğer tarafının açılmasıdır. İlk olarak 1895 yılında Kayser tarafından tanımlanmıştır. Nazal siklus toplumun %70-80'inde görülür. Toplam nazal direnç ve hava akımı değişmez. Temel olarak sempatik sistem tarafından kontrol edilir (10).

Burun solunumu kalp atımlarını düzenler ve verimliliğini artırır. İnspirium sırasında burun rezistansına bağlı oluşan negatif basınç akciğerlerdeki kanın kalbe dönüşünü artırarak iyi bir kardiyak venöz dönüş sağlar. Ventilasyon perfüzyon düzenlendiği

için daha iyi oksijenasyon sağlanır ve laktik asit düzeyi azalır (11). Burun içindeki sıcaklık düzenlenmesi, nemlendirme, mukosilier temizleme gibi fizyolojik görevlerin yerine getirilebilmesi için hava akımı çok önemli göreve sahiptir. İleri septal eğriliklerde deviyeye olan kısım ostiomeatal kompleksin ventilasyonunu bozarak rinosinüzit gelişmesine sebep olabilir (12). Kıkırdak septum burun gelişiminde ve maksillanın anteroposterior boyutlarında etkili bulunmuştur ve bu etki genelde travmatik kökenlidir. Posterior septal eğrilikler ortayüz gelişiminde etkili bulunmamıştır (13). Bu etki ise genelde genetik kökenlidir.

Çocuklarda Septal Cerrahi

Burun eğrilikleri doğum sırasında veya çocuklukta özellikle çocuk yürümeye başladığı zaman gelişen travmalar sonucu oluşabilir. Burun travmaları burnun büyümesi için önemli olan noktalarda büyümeyi hızlandırarak veya yavaşlatarak burun eğriliklerine sebep olur (8).

Submukoza Rezeksiyon

Freer (1907) ve Killian (1908) geniş kıkırdak rezeksiyonu ile septoplastiyi tanımlamışlar ve bu cerrahi çocuklara da uygulanmıştır (1,8). Kıkırdak septumun büyük bir parçasının rezeksiyonunun sadece dorumda çökme ve kolumellada retraksiyona neden olmakla kalmayıp aynı zamanda burun büyümesini de durdurduğu anlaşılmıştır.

Septoplasti

Metzenbaum ve Cottle ise daha konservatif kıkırdağı koruyan yöntemler ile çocuklarda septal cerrahiye tarif etmişlerdir (1,8). Cottle hemitransfiksion insizyonu ile tek taraflı elevasyon ve bunu takiben kıkırdağa vertikal ve horizontal kesiler yaparak kıkırdağıdaki eğrilikleri düzeltmeyi eğer bu yeterli olmuyorsa aradan küçük kıkırdak parçalarını çıkartmayı tarif etmiştir.

Burun büyümesine engel olacak hasarlar cerrahi sırasında mümkün olduğu kadar az insizyon ve rezeksiyon yapılarak kıkırdak septumun eğri olan

kısımların düzeltilmesi sağlınırsa ortadan kaldırılabilir (14-15). Septomukoperikondrium ve mukoperiosteumun tek veya çift taraflı kaldırılması burun gelişimine herhangi bir kötü etki yapmaz. Kıkırdak septuma yapılan özellikle vertikal kondrotomiler serbest kıkırdak yüzeylerinde üst üste katlanmaya sebep olabilir. Bunun sonucunda anterior burun gelişimi kötü yönde etkilenebilir. Mümkünse posterior kondrotomilerden kaçınmak gerekir.

Açık Teknik Septoplasti

Bazı otörler özellikle anterior nazal spin ile nazal kemiklerin ön ucu arasında çekilen çizginin önündeki eğriliklerde açık teknik septoplastinin tercih edilmesi gerektiğini, bu çizginin arkasındaki eğriliklerde hemitransfiksion-transfiksion insizyonu ile girilerek eğri kıkırdak, maksiler krest ve vomer'e müdahale edilebileceğini belirtmişlerdir (16). Açık teknik septoplastide kolumellanın en dar yerinden Goodman insizyonu ile kolumellaya kesi yapılır ve marginal insizyonlar ile birleştirilir. Alar kıkırdaklar çocukta çok narindir ve gerekli dikkat gösterilmezse kolaylıkla hasar görebilir. Keystone bölgesinde bir miktar kıkırdak bırakacak şekilde kıkırdak septum parçalanmadan dışarı alınır. Gerekli düzeltmeler yapıldıktan sonra düzgün hale getirilmiş olan kıkırdak tekrar burun içine yerleştirilir ve sütüre edilir.

Endikasyonlar

Çocuklarda septal cerrahi aşağıdaki durumlarda önerilir (17);

1. Burun eğriliği nazal solunumu engelliyorsa
2. Septal deformite burun büyümesini engelliyorsa
3. Akut nazal travma
4. Septal hematoma veya apse

Çocuklarda Septal Cerrahinin Zamanlaması

Hayatın ilk 5 yılında her iki seks için de burunda lineer bir büyüme vardır. İkinci hızlı büyüme dönemi erkeklerde 10-14 yaş, bayanlarda 8-12 yaşları arasındadır. Bu büyüme dönemlerinde

cerrahiden mümkün olduğunca sakınmak anlamlı olacaktır. Özellikle açık teknik septoplastiyi teknik nedenler yüzünden 6 yaşından önce yapmamak gerekir(18).

Yenidoğan Septoplastisi

Doğum sırasında doğum kanalında veya intrauterin hayatta karşılaşılan basılar ile burun eğrilikleri ortaya çıkabilir (%2-%50) (19). Hayatın ilk 1-2 gününde kapalı redüksiyon ile düzeltilebilen eğrilikler genelde doğum kanalında ortaya çıkmış olan eğriliklerdir. Burun eğrilikleri çok ileri derecede ve burun solunumuna bağımlı olan yenidoğanda hayatı etkileyebilecek düzeyde ise mutlaka girişimde bulunulmalıdır. Yenidoğanda kapalı teknik ile redüksiyon dışında hemitransfiksiyon insizyonu gibi cerrahi yaklaşımlar tarif edilmiştir (19).

SONUÇ

- Cerrahi ne kadar geç uygulanırsa, burun ve orta yüz bölümünün gelişmesi o derece az etkileyecektir.
- Perikondrium mutlaka korunmalıdır.
- Anterior nazal spine zarar verilmemelidir.
- Tüm parçalar korunmalı ve kondroetmoidovomerin bileşke düzleştirilmelidir.
- Aileye cerrahinin geçici bir çözüm olabileceği ve ileride yeni operasyon gerekebileceği söylenmelidir.

KAYNAKLAR

1. Huizing EH, de Groot JAM. Functional reconstructive nasal surgery. Stuttgart-New York: Thieme, 2003.
2. Van de Water TR, Staecker H. Otolaryngology: basic science and clinical review, 1st ed, New York- Stuttgart: Thieme, 2005.

3. van Loosen J, Baatenburg de Jong RJ, Van Zanten GA, Engel T, Lanjewar DN, van Velzen D. A cephalometric analysis of nasal septal growth. Clin Otolaryngol Allied Sci 1997;22: 453-8.
4. Djupesland PG, Lyholm B. Changes in nasal airway dimensions in infancy. Acta Otolaryngol 1998;118: 852-8.
5. Burke PH, Hughes—Lawson CA. Stereophotogrammetric study of growth and development of the nose, Am J Orthod Dentofac Orthop.1989;86:144-51.
6. Grymer LF, Palisgaard C, Melsen B. The nasal septum in relation to the development of the nasomaxillary complex: a study in identical twins. Laryngoscope 1991;101: 863-68.
7. GymerLF, Melsen B. The morphology of the nasal septum in identical twins. Laryngoscope 1989; 99: 642-6.
8. Qian W, Sabo R, Ohm M, Haight JSJ, Fenton RS. Nasal nitric oxide and the nasal cycle.Laryngoscope 2001;111:1603-7.
9. Hanif J, Jawad SSM, Eccles R. The nasal cycle in health and disease.Clin Otolaryngol 25:461-7, 2000.
10. Eccles R. Nasal airflow in health and disease.Acta otolaryngol. 2000;120: 580-95.
11. Yasan H, Dogru H, Baykal B, Doner F, Tuz M. What is the relationship between chronic sinus disease and isolated nasal septal deviation? Otolaryngol Head Neck Surg. 2005;133: 190-3.
12. Scranio E, Ottoviani F, Di Girolamo S, Gali A, Deli R, Paludetti G. Relationship between chronic nasal obstruction and craniofacial growth: an experimental model. Int J Pediatr Otorhinolaryngol. 1998; 45: 125-31.
13. Pirsig W. Septal plasty in children: Influence of nasal growth.Rhinology 1977;15:193-204.
14. Yılmaz T.Septoplasty in children. Arch otolaryngol Head Neck Surg. 1997;123:449.
15. Crysedale WS, Tahtam B. External septorhinoplasty in children. Laryngoscope 1985;95:12-16.
16. Triglia JM,Cannoni M,Pech A. Septorhinoplasty in children:benefits of the external approach.J.Otolaryngol. 1990;19:274-8.
17. Huising EH. Septum surgery in children; Indications, surgical technique and long-term results. Rhinology 1979;17(2): 91-100.
18. Crysedale WS: Septoplasty in children yes, but do the right thing. Arch Otolaryngol Head Neck Surg. 199; 25(6): 701.
19. Emami AJ, Brodsky L, Pizzuto M. Neonatal septoplasty:case report and rewiev of the literature. Int J Pediatric Otorhinolaryngol. 1996;35: 271-75.

Nimet ŞENOĞLU*
Ali SOYDAN*
Agâh ÇERTUĞ*
Fatih ÖĞÜT**

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, İzmir
*Anesteziyoloji ve Reanimasyon
Anabilim Dalı, İzmir
**Kulak Burun Boğaz Anabilim Dalı

KARDİYOMİYOPLASTİ AMELİYATI GEÇİRMİŞ OLAN BİR HASTADA LARİNKS MİKROCERRAHİSİ İÇİN ANESTEZİ SEÇİMİ

Anaesthesia Choice for Laryngial Polyp Excision in a Patient who had Cardiomyoplasty Operation

Anahtar Sözcükler:

Dinamik kardiyomyoplasti
(KMP), remifentanil, larinks
mikroşirurji

Key Words:

Dynamic cardiomyoplasty
(CMP), remifentanil, larynx
microsurgery

ÖZET

Dinamik kardiyomyoplasti (KMP), iskemik ya da dilate kardiyomyopatielerde ventrikül fonksiyonunu desteklemek veya miyokardın yerini almak için kalp transplantasyonuna alternatif olarak düşünülen cerrahi bir tekniktir. Bu ameliyatla latissimus dorsi kasi kalbin etrafına sarılır ve bir elektromiyostimülatörün uyarısıyla sistole senkronize olarak kalbi destekler.

Kırküç yaşında, ses sanatçısı olan erkek hasta, ses kısıklığı nedeniyle Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Kulak Burun Boğaz Kliniğine başvurdu. Sağ vokal kordda polip tespit edilen hastaya operasyon önerildi. 11 yıl önce dilate kardiyomyopati nedeniyle kalp transplantasyonu adayı iken kardiyomyoplasti operasyonu geçirmişti. Hastanın ses sanatçısı olması nedeniyle cerrahi girişim sırasında vokal kordların kesinlikle hareketsiz olması istenmiştir. Geçirilmiş kardiyomyoplasti operasyonunun özelliği dikkate alınarak, hastanın hemodinamik durumunun bozulmaması amacıyla; anestezi induksiyonunun kas gevşetici kullanmaksızın, remifentanil ve etomidat ile, anestezi idamesinin de sevofluran ile sağlanması planlandı. Uygulanan anestezi yönteminde hedeflenen vokal kord hareketsizliği ve hemodinamik stabilite sağlandı. Remifentanil ile intübasyonun, özel bir ameliyat türü olan dinamik kardiyomyoplasti ameliyatı geçirmiş bu tip olgularda anestezi yöntemi olarak uygun bir seçim olduğu kanısına varıldı.

SUMMARY

Dynamic cardiomyoplasty is an alternative therapy to heart transplantation in patients ischemic or dilated cardiomyopathic heart diseases, to support ventricular function and myocardium. The latissimus dorsi muscle is wrapped around the heart in that surgery. The muscle is stimulated by a cardiomyostimulator synchronously to ventricular systole.

Our case was a 43 years old, singer man admitted to Ege University Medical Faculty Hospital Ear-Nose-Throat Department because of dysphonia. He had a polyp on his right vocal cord so operation was suggested. He had cardiomyoplasty operation 11 years ago for dilated cardiomyopathy while he was a candidate for cardiac transplantation. Because, the patient was a singer and the operation was on vocal cord region, the vocal cord must not be motion. In our case the anesthesia induction was performed with remifentanil and etomidate, maintained with sevoflurane without neuromuscular blocker. This provided satisfactory intubating conditions and prevented cardiovascular intubation response.

Yazışma adresi: Uzman Dr. Nimet ŞENOĞLU
Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon
Anabilim Dalı, İzmir
46050 Kahramanmaraş
Tel : 0533 334 79 36
E mail : nimetsenoglu@hotmail.com

GİRİŞ

Kalp transplantasyonu şiddetli kalp yetmezliği olan hastalarda etkili ve güvenilir olmasına rağmen bu işlem donör organlarının yetersizliği ve hastanın ömrü boyunca immünoşpresif tedaviye gereksinim göstermesi nedeniyle sınırlıdır.

Dinamik kardiyomyoplasti (KMP), iskemik ya da dilate kardiyomyopatilerde ya ventrikül fonksiyonunu desteklemek için ya da miyokard yerini almak için düşünülen cerrahi bir tekniktir. Cerrahi işlem sol latissimus dorsi kasının kalbin etrafına sarılmasını içermektedir ve daha sonraki aşamada ventriküler sistolle senkronize olarak kasın elektriksel uyarısının sağlanması gelmektedir (1). Bu vakalarda nonkardiyak cerrahi amaçlı anestezi uygulaması özellik arzemektedir. Vokal kordların kesinlikle hareketsiz olması yanında, kalp kasını destekleyen çizgili kas nedeniyle kas gevşetici uygulamasından da kaçınılması ve hemodinamik stabilitenin de korunması önemlidir. Sunacağımız olgu da ses sanatçısı olması ve operasyonun vokal kordlar üzerinde olması nedeniyle ayrı bir öneme sahiptir.

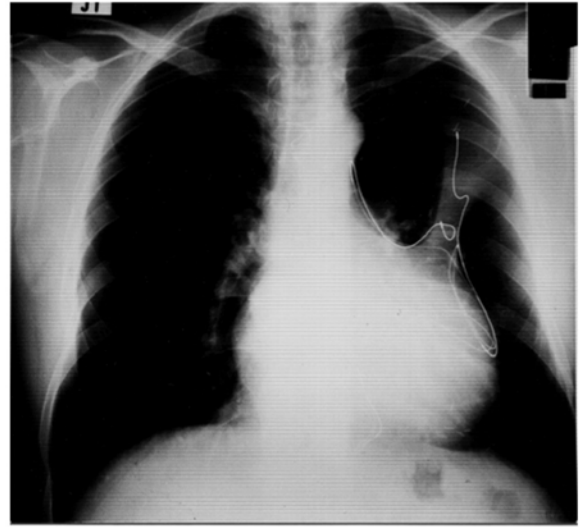
OLGU SUNUMU

Ses sanatçısı olan hastamız ses kısıklığı nedeniyle Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Kulak Burun Boğaz Kliniğine başvurdu. Yapılan muayenesinde sağ vokal kordda polip tesbit edilerek polip eksizyonu ameliyatı önerildi.

Hastamız, erkek, 43 yaşında, 65 kg ağırlığında ve 172 cm boyundaydı. 1991 yılında geçirmiş olduğu myokard infarktüsü sonrası dilate kardiyomyopati gelişen hastanın, kalp transplantasyonu adayı iken 11 yıl önce Ankara Yüksek İhtisas Hastanesinde kardiyomyoplasti ameliyatı geçirmiş olduğu öğrenildi. Anamnezinde başka bir sistemik hastalığı yoktu. Çocukken tonsillektomi, gençliğinde varikozel ameliyatları geçirmişti. Drisentin ve ara sıra amiodaron kullanıyordu. Bunların dışında sürekli kullandığı bir ilaç yoktu. Kan basıncı 100/60 mmHg, nabız 82/dak. Fizik muayenesinde; boyun hareketleri serbest, Malmalapati sınıf I, intübasyon güçlüğüne düşündürecek bulgu yoktu. Toraks muayenesinde operasyon insizyonuna ait skar izleri mevcuttu. Oskültasyon olağandı, ral ve ronküs yoktu. Diğer sistemik muayeneleri

de olağandı. Labaratuvar incelemeleri de olağan sınırlarda bulundu.

Yapılan tetkiklerde elektrokardiyografide normal sinus ritmi, 3-4/dk ventriküler ekstrasistol ve kalp hızı 90/dak olarak saptandı. PA akciğer grafisinde kardiyotorasik oran artmış, sol ventrikül ağırlıklı kalpte büyüme mevcuttu. Her iki hilus ve kalpten çıkan vasküler yapılar olağan sınırlarda, sol akciğer üst ve orta zonda geçirilmiş operasyona sekonder atelektazi olduğunu düşündüren dansite artışı mevcuttu. Her iki kostafrenik sinüs açık ve diyafram kontürleri düzgündü (Resim 1).



Resim 1. Hastanın preoperatif PA akciğer grafisi

Ameliyattan bir ay önce yapılan Doppler-Ekokardiyografide; anterior, inferior, lateral ağır hipokinetik, apeks diskinetik, posterior anevrizmatik, septum ağır hipokinetik olarak ve apikalde thrombus gözlendi. Sol ventrikül sistolik ve diastolik disfonksiyonu ile 3° mitral yetmezlik, 1° triküspit yetmezlik, global sol ventrikül hipokinezi mevcuttu. Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu %25 olarak saptandı. Preoperatif dönemde anestezi değerlendirmesi sonrası istenen kardiyoloji konsültasyonunda, hastanın apikal trombüsü nedeniyle oral yolla 5 mg/gün dozunda kumadin tedavisi başlandı.

Protrombin zamanı kontrolü ile 15 gün sonra tekrar EKO ile trombüsün yeniden değerlendirilmesi planlandı.

Ameliyattan 9 gün önce yapılan Doppler-Ekokardiyografide ise; mitral kapaklar fibrotik kalın, anterior, inferior, lateral ileri hipokinetik, apeks diskinetik, posterior anevrizmatik, septum ileri hipokinetik, LVEF %28 olarak saptandı ve trombüs görülmedi, 2-3° mitral yetmezlik ve 1° triküspit yetmezliği rapor edildi. Kardiyoloji Anabilim Dalı tarafından, yeni ekokardiyografi bulguları ile tekrar incelenen hastamız, operasyon için “kardiyak yönden yüksek riskli” olarak değerlendirildi. Hastaya larinks mikrocerrahi işlemi için 1 hafta sonrasına randevu verildi.

Hastamız operasyon sabahı, 8 saatlik bir açlık süresinden sonra, preoperatif bakım ünitesine alındı. Sol vena sefalikadan 18 G branül ile damar yolu açılıp izotonik NaCl infüzyonuna başlandı ve monitorize edildi. Kan Basıncı: 102/70 mmHg, Nabız: 88/dak, SpO₂: %98 (oda havasında) ölçüldü. İntravenöz 1 mg midazolam ile premedikasyon uygulandı ve 15 dakika sonra ameliyathaneye alındı. Bu arada yarım saat içinde toplam 400-450 cc izotonik NaCl verildi. Ameliyathaneye alınmadan önce kan basıncı 99/68 mmHg, kalp hızı 80/dak, SpO₂ %98 olarak ölçüldü.

İndüksiyon öncesi Kan basıncı 112/78 mmHg kalp hızı 82/dak, SpO₂ %99 ölçüldü. Preoksijenizasyon ile birlikte 0.25 µg/kg/dak’dan remifentanil infüzyonuna başlandı. İndüksiyonda atropin 0.5 mg, etomidate 8 mg (1 dakika içinde), 3 µg/kg’dozda remifentanil (2 dakika içinde) yapıldı. Solunumu deprese olan hasta %100 oksijen verilerek maske ile solutuldu ve burun yapısı nedeniyle havalandırmada güçlük karşılaşıldı. Bu arada % 2 konsantrasyonda sevoflurane açıldı. İndüksiyondan yaklaşık 1 dakika sonra hasta 6.5 numara kafli endotrakeal tüp ile intübe edildi. İntübasyon sırasında sadece epiglot görülebildi ve vokal kordlar görülemedi (grade III). Larinksin önde ve yukarda olduğu tesbit edildi.

Hasta intübasyona hafif ıkınma şeklinde bir reaksiyon gösterdi. Her iki akciğerin eşit havalandığı oskültasyon ile belirlendikten sonra endotrakeal tüp tesbit edildi ve %50 O₂/%50 N₂O içinde %1.5-2 konsantrasyonda sevoflurane ile manuel ventilasyona, Penlon AM 700 Anestezi cihazı ile devam edildi. İntübasyondan 4 dakika sonra süspansiyon laringoskopisi yapıldı ve hasta hiç bir reaksiyon

göstermedi. Süspansiyon laringoskopisi sırasında vokal kordların tamamen hareketsiz olduğu belirlendi ve sağ vokal korddan polip eksizyonu gerçekleştirildi. 5 dakika süren ameliyattan sonra remifentanil infüzyonu kesildi ve sevoflurane %2’den %1 konsantrasyona düşülüp Remifentanil kesildikten 6 dakika sonra hastanın spontan solunumu başladı. 8. dakikada kan basıncı düştüğü için sevoflurane kapatıldı. 14. dakikada hastanın solunumu hala yüzeyel ve yetersiz olduğu için, intravenöz olarak 0.08 mg nalokson verildi ve hemen sonrasında hasta tüpe reaksiyon gösterdiği için ekstübe edildi. Aynı anda yutkunma refleksi döndü ve 15. dakikada hasta gözünü açtı ve koopere oldu. 18. dakikada postoperatif bakım ünitesine çıkarıldı.

Peroperatif izlemde, preoperatif değerlere göre sistolik kan basıncı en fazla %22, nabız %16 oranında düştü. Sadece ekstübasyon sonrası olmak üzere sistolik kan basıncı %16, kalp hızı %24 oranında yükseldi (Tablo 1). Operasyon süresince ek doz remifentanil, etomidate veya başka bir ilaç yapılmadı.

Tablo 1. Hemodinamik ölçümler

	Sistolik kan basıncı (mmHg)	Diyastolik kan basıncı (mmHg)	Ortalama kan basıncı (mmHg)	Kalp hızı (dakika)
Preoperatif	102	70	80	88
İndüksiyondan iki dakika önce	112	78	87	77
İndüksiyondan iki dakika sonra	92	59	71	70
Entübasyondan iki dakika sonar	126	80	95	90

Hasta postoperatif bakım ünitesine alındıktan sonra bulantı şikayeti oldu ve bir defa kustu. 1 amp metpamid İ.V yapıldı. Daha sonra boğazında ve başında frontal bölgede ağrıdan şikayet etti. 1 ampul diklofenak potasyum intramüsküler yapıldı. Başağrısı şikayeti geçmediği için 500 mg metamizol damar yolundan giden sıvı içerisinde yavaş olarak verildi. Postoperatif bakım ünitesinde, izlemi süresince hemodinamik olarak stabil seyretti. Başka ek bir sorunla karşılaşılmadı. Hasta aynı gün öğleden sonra taburcu edildi.

TARTIŞMA

Dinamik kardiyomiyoplasti (KMP), iskemik ya da dilate kardiyomiyopatilerde ya ventrikül fonksiyonunu desteklemek için ya da myokardın yerini almak için düşünülen cerrahi bir tekniktir. Kalbin desteklenmesi için bir iskelet kası miyoplastisini kullanma fikri 1933 yılında Leriche ve Fontaine tarafından bildirilmiştir (1). Bununla birlikte, kalbin desteklenmesi için uyarılmış iskelet kası flepleri ile ilgili başlangıçtaki bütün deneysel çalışmalar, iskelet kasının (kalp kasının aksine) yorulma özelliği olması nedeniyle sınırlı kalmıştır. Daha sonra iskelet kasının, elektriksel olarak uzun süreli uyarılması ile ilgili deneyler, klinik KMP'nin gelişmesini sağlamıştır. Bu deneylerde, 6-8 hafta içinde tip II ya da hızlı seğiren kas liflerinin (yüksek derecede anaerobik ve yorulabilir miyokard lifleri gibi) tip I ya da yavaş seğiren kas liflerine (yüksek derecede aerobik ve yorulmaya dirençli) dönüşmesi sağlanmıştır (2)

Dinamik KMP ile ilgili ilk klinik deneyim 1985 yılında Carpentier ve Chachques tarafından gerçekleştirilmiştir. Cerrahi işlem sol latissimus dorsi kasının kalbin etrafına sarılmasını içermektedir ve daha sonraki aşamada ventriküler sistolle senkronize olarak kasın elektroyarısının sağlanması gelmektedir. Latissimus dorsi kası, büyüklüğünün uygun olması ve kalbe yakın olması nedeniyle kullanılmaktadır ve böylece belirgin bir fonksiyon bozukluğu olmaksızın sağlam bir nörovasküler "bundle" ile göğüs içine transfere olanak verir.

Ameliyat iki aşamadan oluşmaktadır. İlk olarak hasta sağ yanına yatırılır ve sol latissimus dorsi kası vasküler yapısı korunarak hazırlanır. Kas elektrotlara bağlanır ve elektrofizyolojik olarak test edilir. Bu test sırasında nöromusküler bloğun bulunmaması gereklidir. Kas daha sonra lateral torakotomi ile sol hemitoraksa yerleştirilir. İkinci aşamada, hasta supin pozisyona getirilir. Median sternotomi ve perikardotomi sonrası kas kalbin etrafına sarılır ve fikse edilir. Kardiyopulmoner baypas gerekli değildir fakat acil durumlar için hazır olmalıdır. Epikardiyal uyarı elektrotlarını yerleştirdikten sonra bir kardiyomiyostimülatör implante edilir. Kas ameliyat sonunda uyarılmaz. İlk uyarı ameliyattan 2 hafta sonra başlar. En

sonunda, ameliyattan 3 ay sonra, eğitilmiş kas ikiye bir modunda, yani her iki kalp atımından birinde uyarılır (1, 3)

Olgu ses sanatçısı olması ve operasyonda vokal kordlardan polip eksizyonu planlanması nedeniyle özellik taşımaktaydı. Vokal kordların kesinlikle hareketsiz olması yanında, kalp kasını destekleyen çizgili kas nedeniyle kas gevşetici uygulamasından da kaçınılması ve hemodinamik stabilitenin de korunması önemliydi.

Yaptığımız literatür araştırmasında, bir kardiyomiyoplasti vakasında nonkardiyak cerrahi uygulaması ile ilgili bir yayına rastlamadık. Anestezi uygulaması sırasında primer amacımız hemodinamik stabiliteyi korumak, nöromusküler bloker kullanmadan kord vokallerin hareketsizliğinin de sağlanması olmalıydı. Bu nedenle, kısa ve güçlü bir etki sağlayan ve son yıllarda kullanımı artmış bulunan remifentanilin uygun bir seçenek olabileceğini düşündük.

Remifentanilin etkisinin başlangıcı hızlıdır. Bu dinamik etki hızla istenen terapötik konsantrasyonlara ulaşılmasına yardımcı olur. Etkinin hızla başlaması ve hızla ortadan kalkması remifentanil için önemli bir özelliktir. İnfüzyon uygulamalarında ilaç kesildikten birkaç dakika sonra etkisi ortadan kalkar. Sonuçta, diğer opioidlerde görülen rezidüel solunum depresyonu ve analjezik etki en az düzeyde olur. Remifentanile dayalı anesteziden sonra rezidüel analjezik etkinin kalmaması, remifentanil infüzyonu kesilmeden önce ağrıya karşı önlem alınmasını gerektirir. Aksi halde hastalar postoperatif dönemde kabul edilemeyecek şiddette ağrı çekebilir. Bu durum çok önemlidir, çünkü postoperatif ağrı başladıktan sonra, kontrol altına alınması, genellikle daha güç olur.

Remifentanilin diğer μ -opioid reseptör agonistleri gibi doza bağımlı solunum depresyonu yapıcı etkisi mevcuttur. Remifentanil 2 μ /kg'lık dozlara kadar, sistemik kan basıncı ve kalp hızında çok az değişikliğe neden olur(4). Ek ilaç kullanmaksızın indüksiyon ajanı olarak remifentanil kullanımı, alfentanille karşılaştırıldığında, remifentanil ve 200 μ g/kg alfentanil dozları kan basıncında birbirine yakın bir düşüşe ve kalp hızında hafif bir azalmaya neden

olmuştur (5,6). Çalışmaların tümünde hemodinamik parametrelerdeki değişikliklerin doza bağımlı olduğu bildirilmiştir. Başka ilaçların varlığında kan basıncında önemli değişiklikler saptanmış, bu durum bradikardiye bağlanmış ve glikopirolat verilerek engellenebileceği üzerinde durulmuştur.

Remifentanil de, μ -reseptör agonistleri gibi, diğer anestezi ilaçları ile etkileşime girer. Bir benzodiyazepin olan midazolamla birlikte kullanıldığında sinerjik etki gösterir. Doz saptanırken, kullanılan diğer ilaçlar, remifentanilin göreceli yüksek dozu ve her iki ilacın tek başına kullanıldığı duruma göre doz azaltılması gereği dikkate alınmalıdır.

Remifentanilin intübasyon amaçlı kullanımına dair pek çok çalışma mevcuttur. Bu çalışmalarda normovolemi ve vagolitik bir ilaç kullanımı ile remifentanilin bradikardi ve hipotansiyon etkilerinden sakınlabileceği bildirilmektedir (7, 8, 9, 10). Bizim olgumuzda, remifentanil kullanımı ile hemodinamik stabilite korunmuş, bunun yanında kas gevşetici kullanılmamış olmasına rağmen vokal kordların hareketsiz olması da operasyonun başarısına katkıda bulunmuştur.

Sonuç olarak, kardiyak açıdan yüksek riskli olarak kabul edilen bu hastanın ses sanatçısı olması nedeniyle yapılacak olan larinks mikroşirürjisi operasyonu sırasında vokal kordların kesinlikle hareketsiz olmasını sağlamak gerekiyordu. Olgunun kardiyomiyoplasti operasyonu geçirmiş olması nedeniyle de nöromüsküler bloker kullanmaksızın bunu gerçekleştirmek önemliydi. Literatür araştırmalarımızda benzerine rastlayamadığımız bu vakada, nöromus-

küler bloker kullanmadan, intübasyonun remifentanil ile gerçekleştirilmesinin uygun bir yöntem olduğu kanısına varılmıştır.

KAYNAKLAR

1. Pascale Blanc, Claude Gerard. Latissimus dorsi cardiomyoplasty. *Chest* 1993; 103: 214-20.
2. Chagas ACP, Moreira LFP, Luz PL, Camarano GP, Leimer A, Stolf NAG. Stimulated preconditionated skeletal muscle cardiomyoplasty: an effective means of cardiac assist. *Circulation* 1989; 80 (supplement 3) 202-208.
3. Chachques JC, Grandjean P, Schwartz K, Mihaileanu S, Fardeau M, Swynghedaum B. Effect of latissimus dorsi dynamic cardiomyoplasty on ventricular function. *Circulation* 1988; 78 (suppl 3): 203-206.
4. Glass PSA, Hartman D, Kamiyana Y, et al. Preliminary pharmacokinetics and pharmacodynamics of an ultra-short-acting opioid: remifentanil (GI87084B). *Anesth Analg* 1993; 77: 1031-40.
5. Jhavery R, Joshi P, Batenhorst R, et al. Dose comparison of remifentanil and alfentanil for loss of consciousness. *Anesthesiology* 1997; 87: 253-9.
6. Klemola UM, Mennander S, Saarnivaara L. Tracheal intubation without the use of muscle relaxants: remifentanil or alfentanil in combination propofol. *Acta Anaesthesiol Scand* 2000; 44: 464-469.
7. Thompson JP, A.P. Hall. Effect of remifentanil on the haemodynamic response to orotracheal intubation. *BJA* 1998; 80: 467-469.
8. R.O'Hare, D. McAtamney. Bolus dose remifentanil for control of haemodynamic response to tracheal intubation during rapid sequence induction of anaesthesia. *BJA* 1999; 82(2): 283-5.
9. Mark DR, Talmage DE. Remifentanil for conscious sedation and analgesia during awake fiberoptic tracheal intubation: a case report with pharmacokinetic simulations. *Journal of Clinical Anesthesia*. 1999; 11: 64-68.
10. Song D, Whitten C, White PF. Use of remifentanil during anesthetic induction: a comparison with fentanyl in the ambulatory setting. *Anesth Analg* 1999; 88: 734-6.

KLİNİK ÇALIŞMA

İZMİR ATATÜRK EĞİTİM HASTANESİ TIP DERGİSİ 2006, 44 (4): 167-170

Alper AKGÜNEŞ
Hasan HAMZAÇEBİ
Cemal TELLİOĞLU
Salih BİLGİN

Samsun Göğüs Hastalıkları ve
Göğüs Cerrahisi Hastanesi

MİKOBAKTERİYOLOJİ LABORATUVARI SONUÇLARININ RETROSPEKTİF OLARAK DEĞERLENDİRİLMESİ

Retrospective Evaluation of Mycobacteriology Laboratory Results

26th Annual Congress of the European Society of Mycobacteriology kongre-
sinde poster olarak sunulmuştur.

Anahtar Sözcükler:

Mycobacterium tuberculosis,
Bactec, Löwenstein-Jensen,
Direnç

Key Words:

Mycobacterium tuberculosis,
Bactec, Löwenstein-Jensen,
Resistance

ÖZET

Samsun Göğüs Hastalıkları Hastanesi Mikobakteriyoloji Laboratuvarı'na Ocak 2004 ile Aralık 2004 tarihleri arasında gönderilen toplam 2859 klinik örnek geriye dönük olarak değerlendirildi. İncelemeye alınan 2859 klinik örneğin, 2493' ü balgam, 279' u bronkoalveolar lavaj, 61' i plevra mayi, 25' i diğer (idrâr, periton mayi, abse materyali) inceleme örnekleriydi. Tüm örneklerin yaymaları hazırlanıp, Bactec 460 şişeleri ve Löwenstein-Jensen besiyerlerine ekimleri yapıldı. Aside alkole dirençli boyama sonucunda örneklerin %36,3'ü (1038/2859) pozitif geri kalan %63,7'si (1821/2859) negatif bulundu. Bactec 460 TB'de, %40,2 (1150/2859) örnekte üreme gözlemlendi. LJ besiyerinde ise, %39,3 (1123/2859) örnekte üreme saptandı. Antibiyotik duyarlılık testleri toplam 318 izolatta yapıldı. Antibiyotik duyarlılıkları, Bactec 460 TB cihazı ile izoniazid, rifampisin, etambutol ve streptomisin için belirlendi. Elde edilen toplam direnç sırası ile %17 (54/318), %6,9 (22/318), %2,8 (9/318) ve %3,8 (12/318) olarak saptandı. Çoklu ilaca direnç %5,7 (18/318) olarak saptandı. Sonuç olarak direnç sonuçlarının bakteriyoloji laboratuvarlarında düzenli olarak takip edilmesi, direnç profillerindeki artışlardan haberdar olunmasına ve gerekli önlemlerin alınmasına yardımcı olacaktır.

SUMMARY

From January 2004 to December 2004, a total of 2859 specimens were retrospectively evaluated in Mycobacteriology laboratory of Samsun Chest Diseases hospital. 2859 clinical specimens included 2493 sputum specimens, 299 bronchial lavage, 61 pleural fluid, 25 other (Urine, peritoneal fluid, abscess specimens, fecal specimens) were examined. All specimens were inoculated to Bactec 460 and lowenstein-Jensen medium and smears were prepared. Acid fast bacilli was observed in (1038/2859) 36,3% of the smears and (1821/2859) 63,7% was found negative. According to Bactec 460 TB system, (1150/2859) 40,2% of cultures were found positive but by using Lowenstein-Jensen medium, it was (1123/2859) 39,3%. Drug susceptibility testing applied to 318 specimens. For drug susceptibility testing to isoniazid, rifampicin, streptomycin and ethambutol the radiometric Bactec 460 TB system was used. Total resistance to INH, RIF, ETB and STR were determined as (54/318) 17%, (22/318) 6,9%, (9/318) 2,8% and (12/318) 3,8%, respectively. Multidrug resistance was detected in (18/318) 5,7% isolates. In conclusion, regularly monitoring and controlling of the results of Mycobacteriology Laboratory can obtain us valuable data in order to prevent increasing drug resistance and to manage patients.

Yazışma adresi: Alper AKGÜNEŞ

Samsun Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Hastanesi
Mikobakteriyoloji Laboratuvarı, Samsun
Tel : 0362 4400044/209,
E-mail : alperakgunes@hotmail.com

GİRİŞ

İnsanlığın en eski sorunlarından biri olan tüberküloz, tanı ve tedavi yöntemlerindeki ilerlemelere rağmen, geri kalmış ve gelişmekte olan ülkeler başta olmak üzere tüm dünyada yaygın olarak bulunan bir enfeksiyon hastalığıdır (1). Dünya Sağlık Örgütü (WHO), dünyada yaklaşık bir milyar yedi yüz milyon kişinin *Mycobacterium tuberculosis* ile infekte olduğunu, infekte olan kişilerin de 20 milyonunun aktif tüberküloz hastası olarak rapor edildiğini ve her yıl üç milyondan fazlasının da öldüğünü bildirmektedir (2). Ülkemizde de Sağlık Bakanlığı Verem Savaşı Daire Başkanlığı verilerine göre yaklaşık 12 milyon infekte olgunun her yıl %1–3'ünün hasta olacağı düşünülmektedir (3).

Mikobakterilerin saptanmasında en hızlı yöntem boyalı preparatların mikroskopik olarak incelenmesidir. Ancak bu yöntem özgül değildir çünkü basillerin görülebilmesi için belirli bir oranda ($>10^4/ml$) bulunması gerekmektedir (4). Tüberkülozun kesin tanısı ancak etkenin üretilip gösterilmesi ile konmaktadır. Etkenin üretilmesi, tiplendirme ve anti tüberküloz ilaçlara duyarlılığın belirlenmesi açısından da önemlidir (4).

Çalışmamızda, hastanemiz Mikobakteriyoloji laboratuvarına gönderilen örneklerde saptanan üreme oranlarının, üreyen *M. tuberculosis* izolatlarının anti tüberküloz ilaçlara duyarlılık durumlarının belirlenmesi ve üreme ortamlarının karşılaştırılması amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Samsun Göğüs Hastalıkları Hastanesi Mikobakteriyoloji Laboratuvarına Ocak 2004 ile Aralık 2004 tarihleri arasında gönderilen 2859 klinik örnek geriye dönük olarak değerlendirildi. Gönderilen örneklerle, NALC-NaOH metodu ile homojenizasyon ve dekontaminasyon işlemi uygulandıktan sonra Bactec 460 TB (Becton Dickinson, ABD) kültür şişelerine ve Löwenstein-Jensen (LJ) (Biomeriux, Fransa) besiyerine ekim yapıldı. Kalan materyalden Erlich-Ziehl-Neelsen (EZN) boyama için preparat hazırlandı (5). Hazırlanan preparatlar boyandıktan sonra mikroskopta incelendi. Bactec 460 TB şişelerinde üreme saptandıktan sonra NAP (p-nitro- α -acetyl-amino-

β -hydroxy-propiophenone) testi ile *M. tuberculosis* suşlarının identifikasyonu yapıldı. *M. tuberculosis* olarak tanımlanan izolatlarda yine Bactec 460 TB sistemi kullanılarak İzoniazid (INH), rifampisin (RIF), streptomisin (STR) ve etambutol (ETB) duyarlılıkları araştırıldı (6). INH için 0,1 ve 0,4 $\mu g/ml$, RIF için 2 $\mu g/ml$, STR için 2 $\mu g/ml$ ve ETB için 2,5 $\mu g/ml$ lik konsantrasyonlar kullanıldı (6). Tüm bu çalışmalar biyolojik olarak güvenlik seviye II laboratuvar çalışma koşulları sağlanarak gerçekleştirildi.

Veriler bilgisayar ortamında değerlendirilmiş ve verilerin karşılaştırılmasında, bağımlı gruplarda X^2 testi uygulanmıştır. $P<0,05$ olanlar anlamlı kabul edilmiştir.

BULGULAR

Çalışmaya alınan 2859 klinik örneğin türlerine göre dağılımı incelendiğinde; 2493 (%87,2) balgam, 279 (%9,8) bronkoalveolar lavaj, 61 (%2,1) plevra mayi, 25 (%0,9) diğer (idrar, periton mayi, abse materyali, gaita) olarak saptandı (Tablo 1). Çalışmamızda, EZN boyama yöntemi ile boyanıp incelenen preparatların değerlendirilmesi sonucunda; 2859 örneğin 1821'i (%63,7) aside dirençli basil yönünden negatif saptanırken, 383'ü (%13,4) bir pozitif, 259'u (%9,1) iki pozitif, 184'ü (%6,4) üç pozitif ve 212'si (%7,4) dört pozitif olup toplam pozitif örnek sayısı 1038 (%36,3) olarak rapor edildi (Tablo 2).

Tablo 1. İncelenen klinik örneklerin türlere göre dağılımı

Örnek türü	Sayısı	%
Balgam	2493	87,2
Bronko alveolar lavaj	279	9,8
Plevra mayi	61	2,1
Diğer	25	0,9
Toplam	2859	100,0

Tablo 2. EZN boyama sonuçlarının değerlendirilmesi

Skorlama	Sayısı	%
Negatif (0)	1821	63,7
1 pozitif (1–9/100 alan)	383	13,4
2 pozitif (1–9/10 alan)	259	9,1
3 pozitif (1–9/1 alan)	84	6,4
4 pozitif (>9/1 alan)	212	7,4
Toplam	2859	100,0

Örneklerin kültür sonuçlarının, BACTEC ve LJ besiyerlerindeki üremeleri karşılaştırıldığında; 1150 örnek (%40,2) Bactec de pozitif, 1123 örnek (%39,3) LJ de pozitif olarak bulundu ve aralarında istatistiksel olarak fark saptanmadı ($\chi^2=3,66$; $p>0,05$; Tablo 3).

Tablo 3. Bactec 460 TB ve LJ besiyerinde elde edilen sonuçlar BACTEC

LJ	Pozitif	Negatif	Toplam
Pozitif	1037 (%36,3)	86 (%3,0)	1123 (%39,3)
Negatif	113 (%3,9)	1623 (%56,8)	1736 (%60,7)
Toplam	1150 (%40,2)	1709 (%59,8)	2859 (%100)

$\chi^2=3,66$; $p>0,05$

Teksif sonuçları ile LJ kültür sonuçları karşılaştırıldığında; teksif sonuçlarında toplam pozitif örnek sayısı 1038 (%36,3), LJ besiyerinde pozitif örnek sayısı 1123 (%39,3) idi ve araların da istatistiksel olarak anlamlı farklılık mevcuttu. Sonuçlar karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu gözlemlendi ($\chi^2=19,68$; $p<0,001$; Tablo 4).

Tablo 4. LJ ve ARB sonuçlarının karşılaştırılması LJ

ARB Teksif	Pozitif	Negatif	Toplam
Pozitif	897 (%31,4)	141 (%4,9)	1038 (%36,3)
Negatif	226 (%7,9)	1595 (%55,8)	1821 (%63,7)
Toplam	1123 (%39,3)	1736 (%60,7)	2859 (%100)

$\chi^2=19,68$; $p<0,001$

Tablo 5. Bactec 460 TB ve ARB sonuçlarının karşılaştırılması BACTEC

ARB (Teksif)	Pozitif	Negatif	Toplam
Pozitif	916 (%32,0)	122 (%4,3)	1038 (%36,3)
Negatif	234 (%8,2)	1587 (%55,5)	1821 (%63,7)
Toplam	1150 (%40,2)	1709 (%59,8)	2859 (%100)

$\chi^2=35,23$; $p<0,001$

Teksif sonuçları ile BACTEC kültür sonuçları karşılaştırıldığında; teksif sonuçlarında toplam pozitif örnek sayısı 1038 (%36,3), BACTEC besiyerinde pozitif örnek sayısı 1150(%40,2) idi. Bu sonuçlar arasında da istatistiksel olarak anlamlı farklılık mevcuttu ($\chi^2=35,23$; $p<0,001$; Tablo 5). BACTEC 460 TB Sistemi ile yapılan anti-tüberküloz ilaçlara du-

yarlılık sonuçları incelendiğinde; INH, RIF, ETB ve STR'e total direnç oranları, sırası ile %17 (54/318), %6,9 (22/318), %2,8 (9/318) ve %3,8 (12/318) olarak bulundu. Çoklu ilaca direnç (ÇİD "Hem izoniyazid de hem de rifampisine direnç olmasıdır. Birlikte başka bir ilaç direnci olabilir, olmayabilir") ise %5,7 (18/318) olarak saptandı (Tablo 6).

Tablo 6. Direnç oranları

İlaç	Sayı	Oran
INH	29/318	%9,12
STR	8/318	%2,52
RIF	4/318	%1,26
ETB	0/318	%0,00
INH+RIF	14/318	%4,40
INH+STR	2/318	%0,62
INH+ETB	4/318	%1,26
RIF+INH+ETB	3/318	%0,94
INH+STR+ETB	1/318	%0,31
INH+RIF+STR+ETB	1/318	%0,31
TOTAL ÇİD	18/318	%5,66

TARTIŞMA

İnsanlığın en eski problemlerinden biri olan tüberküloz tedavi yöntemlerindeki ilerlemelere karşın, dünyada özellikle de geri kalmış ve gelişmekte olan ülkelerde yaygın olarak gözlenen bir enfeksiyondur (1,7). Son yıllarda, çoklu ilaca dirençli *M. tuberculosis* izolatlarında artış gözlenmesi ve bu izolatların saptandığı hastaların %40'ının ölmesi, tedavi başarısızlıkları, primer ve sekonder ilaç direncinde gözlenen artış gibi nedenler tüberküloz kontrol çalışmalarında yetersizliğe neden olmuştur (1).

Hastalık prevalansı, insidansı ve mortalite hızlarındaki azalmalar bir toplumun tüberküloz savaşındaki başarısını değerlendirmede yetersiz kalmakta, böyle bir değerlendirme ancak epidemiyolojik verilere göre yapılabilmektedir (8). Başarının en önemli göstergelerinin başında önceki yıllara göre olgu sayısındaki azalma ve tüberküloz ilaçlarına karşı gözlenen direnç oranlarıdır (8). Bu amaçla çalışmamızda iki yıldır aktif olarak çalışmaya başlayan Göğüs Hastalıkları Hastanesi Tüberküloz Laboratuvarı'nın veri-

leri değerlendirilerek genel bir durum belirlenmesi sağlanmaya çalışılmıştır.

Ülkemizde buna benzer yapılan çalışmalarla karşılaştığımızda; Balcı ve arkadaşları'nın (9) çalışmasında 4 yıllık sürede 1422 örnek incelenmiş ve bunlardan 199 (%13,99)'unda üreme saptanmıştır. Orhan ve arkadaşları'nın (3) çalışmasında 3 yıllık bir sürede 2710 örnek incelenmiş ve bunların 229 (%8,45)'unda *M. tuberculosis* izole edilmiştir. Ülkemizde yapılan çalışmalarda ortalama izolasyon oranları %4,85–13,8 arasında bildirilmiş olup, bizim çalışmamızda ise bu oran %40 civarlarında tespit edilmiştir. Oranın bizim laboratuvarımızda yüksek çıkmasının olası nedeni, bölgemizin tüberküloz insidansının yüksek olması ve aynı hastadan birden fazla numunenin alınmasıdır.

Bizim çalışmamızda, izole edilen kökenlerin direnç durumları incelendiğinde ise tek ilaca direnç oranları İNH % 9,12 (29/318), RİF % 1,26 (4/318), ETB % 0 (0/318) ve STR % 2,52 (8/318) olarak bulundu. Çeşitli yayınlarda benzer yöntem ile yapılan duyarlılık testleri sonucunda elde edilen direnç oranları sırasıyla, % 6–19, % 2–14, % 2–3, % 1–16 olarak bulunmuştur (10–12). Bulmuş olduğumuz direnç oranları bulunan diğer direnç oranları ile uyumluluk göstermektedir. Çalışmamızda İNH direnci, ülkemizde yapılan diğer çalışmalarda bulunduğu gibi ilk sırada yer almaktadır. Tüberküloz tedavisinde önemli bir sorun olan İNH-RİF direnci ise % 5,7 (18/318) olarak bulunmuştur. Bu oran bulmuş olduğumuz çoklu ilaç direncini göstermektedir, ülkemizde yapılan çeşitli çalışmalarda İNH-RİF direnci %0,7–12 oranlarında bulunmuştur (13). Direnç oranlarımız Türkiye geneli ile uyumluluk göstermektedir. Tüberkülozun ülkemizdeki seyri ve hastalığın eradikasyonu açısından uygun tedavi profilinin saptanması için tüberküloz laboratuvarlarına önemli bir sorumluluk düşmektedir. Bu nedenle şüpheli örneğin laboratuara girişinden, laboratuvar sonucunun verilmesine kadar geçen süreç ve işlemler, oluşturulan ulusal veya uluslararası protokollere uygun olarak dikkatle takip edilmelidir. Bu özenin gösterilmesi sonucunda tüberkülozla savaşmada önemli bir başarı elde edileceği kanısındayız.

KAYNAKLAR

1. Çoban AY, Saniç A, Eroğlu C, Günaydın M, Durupınar B. *Mycobacterium tuberculosis* suşlarının antitüberküloz ilaçlara duyarlılıkları. Mikrobiyol Bült 2000; 34: 279-284.
2. World Health Organization. Global Tuberculosis Control. WHO report 2003. Geneva, 2003. www.who.int/gtb/publications/globrep03.
3. Orhan G, Zer Y, Balcı İ, Bayram A, Korkmaz G. Mikobakteriyoloji laboratuvarında incelenen örneklerin retrospektif olarak değerlendirilmesi. Türk Mikrobiyol Cem Derg 2002; 32: 225–229.
4. Alp A, Hasçelik G. Klinik örneklerde mikobakterilerin saptanmasında BBL mikobakteri üreme indikatör tüp (MGIT) yöntemi, BACTEC radyometrik sistemi ve Löwenstein-Jensen besiyerinin karşılaştırılması. Mikrobiyol Bült 2002; 36: 229–235.
5. Peterson ME, Nakasone A, Platon-Delon JM, Jang Y, De La Maza LM, Desmond E. Comparasion of direct and concentrated acid-fast smears to identify specimens culture positive for *Mycobacterium* spp. J Clin Microbiol 1999; 37: 3564–3568.
6. NCCLS. 2003. Susceptibility testing of Mycobacteria, Nocardia and other aerobic Actinomycetes: Approved standart. Document M24-A. NCCLS, Wayne, Pa.
7. Çoban AY, İkinci B, Birinci A, Yenigün A, Durupınar B. *Mycobacterium tuberculosis* suşlarında streptomisin direncinin araştırılması. İnfeksiyon Derg 2002; 16(1): 35–38
8. Arseven O, Eraksoy H, Uzun Y ve ark. Doğu Karadeniz böl-einde tüberküloz ilaçlarına direnç durumu. Klimik Derg 1995; 8: 3–67.
9. Balcı İ, Bayram A, Filiz A. *Mycobacterium tuberculosis*'de birinci seçenek ilaçlara direnç. İnfeksiyon Derg 1999; 13:521
10. Yaman A, Dündar İH, Aksungur P, Apan TZ. *Mycobacterium tuberculosis*' in izolasyonunda bactec sistemi ile Löwenstein-Jensen'in kıyaslanması ve ilaç hassasiyetlerinin bactec ile değerlendirilmesi. Mikrobiyol Bült 1994; 28:189.
11. Yüce A, Abedi M, Okuyan M. Eylül 1986- Nisan 1989 tarihleri arasında izole edilen *Mycobacterium tuberculosis* suşlarının tüberkülostatlara duyarlılıkları ve total direnç oranları. İnfeksiyon Derg 1988; 2: 251.
12. Över U, Eskiürk A, Söyletir G, Babacan F, Bozok Johansson C. Marmara üniversitesi hastanesi mikobakteriyoloji laboratuvarları verilerinin retrospektif değerlendirilmesi. Türk Mikrobiyol Cem Derg 1996; 26: 99.
13. Anğ Ö, Uzun M. Türkiye'de tüberkülozun son durumu. Klimik Derg 1998; 11(1): 3–5.

Nagehan BÜKÜŞOĞLU*
İlhan KANDEMİR**

* Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Psikiyatrisi Anabilim Dalı

** Nazilli 82. Yıl Devlet Hastanesi

ANNE SÜTÜ ALAN VE ALMAYAN BEBEKLERİN GELİŞİMSEL ÖZELLİKLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

The comparison of progressive characteristics of babies who were fed on breast milk with those who weren't

Anahtar Sözcükler:

Anne sütü, bilişsel gelişim

Key Words:

Breast feeding, cognitive development

ÖZET

Çalışmanın amacı; anne sütü ile beslenme süresinin çocukların genel, dil-bilişsel, ince-kaba motor, sosyal beceri-özbakım gelişimleri üzerine etkisini incelemektir. Çalışmaya Ege Üniversitesi Çocuk Sağlığı Polikliniği'ne başvuran 14-20 ay arası 100 bebek alınmış, Ankara Gelişim Tarama Envanteri (AGTE) uygulanmıştır. Anne sütü alma süresi 4 aydan daha fazla olan çocukların AGTE genel, dil-bilişsel, sosyal beceri-özbakım gelişim puanları anlamlı olarak yüksek bulunmuştur.

SUMMARY

Studies done in recent years have often been emphasizing that breast milk should be the first food to be preferred. The aim of this study is to examine the effect of duration with breast feeding on linguistic-cognitive, fine-gross motor, social ability –selfcare developments of children. 100 babies between the ages of 14-20 months referred to Department of Pediatrics in Ege University were taken for the study, and in Department of Child Psychiatry in Ege University Faculty of Medicine the Ankara Developmental Screening Inventory adapted to the Turkish Children were applied to those. Children fed on breast milk for more than 4 months got higher scores in general, linguistic-cognitive, fine-gross motor, social ability –selfcare developments .

GİRİŞ

Çocuğun bilişsel gelişimi genetik ve çevresel faktörlerden etkilenir (1). Yeterli beslenme, annenin iyi ve uyarcı ev ortamı oluşturma yeteneğinin de çocuğun bilişsel gelişiminde pozitif bir etkisi olabilir.

Anne sütünün, bebeğin birçok organ ve işlevlerinin sağlıklı gelişimi açısından önemi büyüktür. Yapılan çalışmalarda, anne sütünün içerdiği uzun zincirli poliansatüre yağ asitlerinin özellikle beyin ve

Yazışma adresi: Psk. Dr. Nagehan Büküşoğlu
Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Psikiyatrisi Anabilim Dalı
İş tel. 0.232.3903418
GSM.05333324536
E-mail: nagehanbuk@yahoo.com

sinir dokusunun ve görme fonksiyonlarının gelişimi için vazgeçilmez olduğu gösterilmiştir (2). Hayvanlarda yapılan deneysel çalışmaların sonuçları, beynin erken gelişim evrelerinde bu yağ asitlerinin eksikliğinin kalıcı zararlar oluşturduğunu göstermiştir (3). Bu yağ asitleri hem fetal evrede hem de doğum sonrası nöral dokuların sağlıklı gelişiminde önemli yer tutar. Sinirlerin dendritik dallanmasında ve myelinizasyonunda rol oynamaktadır. Sinir dokudaki bu olgunlaşma sadece motor fonksiyonların kazanılmasında ve gelişiminde rol oynamakla kalmaz, ayrıca bilişsel işlevlerin gelişmesinde de önemi vardır (4, 5).

Bazı çalışmalar anne sütüyle beslenme ile bilişsel gelişim arasında pozitif bir korelasyon olduğunu göstermiştir (5, 6). Bazı çalışmalarda ise bu ilişki saptanmamıştır (7, 8). Yapılan bir meta-analiz sonucunda anne sütüyle beslenenlerin hazır mama ile beslenenlere göre anlamlı olarak daha yüksek bilişsel gelişim gösterdiği saptanmıştır (9). Ancak çok az çalışma anne sütü ile beslenme süresinin etkisini araştırmıştır. Bu çalışmalarda anne sütünü alma süresi arttıkça bilişsel gelişimde artma bildirilmiştir (9, 4, 10, 5, 11, 12).

Bu çalışmanın amacı; anne sütü ile beslenme süresinin çocukların gelişimleri üzerine etkisini incelemektir.

GEREÇ VE YÖNTEM

Örneklem Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Sağlıklı Çocuk Polikliniği'nde izlenen vakalar arasından seçilmiştir. Vakaların tümünün ayrıntılı genel öyküsü alınmıştır. Doğum anı, 6 aylık, 18 aylık fizik ve nörolojik bakıları yapılmış, ağırlık, baş çevresi ve boy uzunlukları belirlenmiştir. Bu incelemeler sonucunda miadında doğmayan, izlem içinde bedensel gelişimi uygun olmayan vakalar çalışma dışı bırakılmıştır. Çalışmaya boy, kilo ve baş çevresine göre doğum persantillerine uygun gelişim gösteren, 17-21 ay arası 100 çocuk alınmıştır.

Çalışmada, Görüşme Formu ve Ankara Gelişim Tarama Envanteri (A.G.T.E.) kullanılmıştır. Çocuk-

ların psiko-motor gelişimleri Türk çocuklarına göre uyarlanmış Ankara Gelişim Tarama Envanteri (A.G.T.E.) ile değerlendirilmiştir. AGTE uygulamasında çocukların ince- kaba motor, dil-bilişsel, sosyal beceri-öz bakım (SB-ÖB) ve genel gelişim düzeyleri saptanmıştır.

Sağlıklı Çocuk Polikliniği'nde, ailelerle görüşülmüş yapılandırılmış Görüşme Formu doldurulmuştur. Vakalara, daha sonra, çalışmaya kör olan Çocuk Psikiyatrisi Kliniği'nin psikoloğu tarafından AGTE uygulanmıştır.

Analiz sürecinde, çalışma kapsamına giren çocuklar beslenme özelliklerine göre üç gruba ayrılmıştır. Birinci gruba hiç anne sütü almayanlar, ikinci gruba 0-4 ay arası anne sütü alanlar, üçüncü gruba 4 aydan daha fazla anne sütü alanlar ayrılmıştır. Demografik değişkenlere göre anne sütü alıp almama oranları belirlenmiştir.

AGTE; ince- kaba motor, dil-bilişsel, sosyal beceri-öz bakım ve genel gelişim ham puanları standart puanlara (t) dönüştürülmüştür. İstatistiksel analizler standart puanlar üzerinden yapılmıştır. Ölçeğin dönüştürülmüş standart puanları grupların beslenme özelliklerine göre karşılaştırılmıştır.

BULGULAR

Çocuklar kronolojik yaşlarına göre değerlendirildiğinde; 14'nün 17 aylık, 52'sinin 18 aylık, 26'sının 19 aylık, 6'sının 20 aylık, 2'sinin 21 aylık oldukları belirlenmiştir.

Bu çalışmada 54 erkek, 46 kız çocuk yer almıştır. Olguların tümüne bakıldığında kızların AGTE genel, dil ve SB-ÖB gelişim puanlarının anlamlı düzeyde erkeklerden daha yüksek olduğu saptanmıştır ($p<.01$). Cinsiyet durumlarına göre bakıldığında, erkek çocukların %44.4'ü ($n=24$), kız çocukların ($n=26$) %56.6'sı anne sütü almamıştır.

Kardeşi olmayan 57 olgunun %15.8'i ($n=9$) anne sütü almazken, kardeşi olan 43 olgunun %20.9'u ($n=9$) anne sütü almamıştır. Tek çocukların daha çok anne sütü aldığı belirlenmiştir.

Annelerin 55'i çalışırken, 45'i ev hanımıdır. Annesi ev hanımı olan çocukların SB-ÖB puanlarının anlamlı olarak çalışan annelerin çocuklarından daha yüksek olduğu saptanmıştır ($p<.05$). Çalışan annelerin %18.2 hiç emzirmezken ($n=10$), ev hanımlarının % 13'3 ($n=6$) hiç emzirmemiştir.

Annelerin eğitim durumlarına göre bakıldığında; düşük eğitim alan 16 annenin 4'ü (%25), orta eğitim alan 41 annenin 6'sı (%14.4), yüksek eğitim alan 43 annenin 8'i (%18,16) emzirmemiştir. Olguların büyük bölümü orta sosyoekonomik düzey grubundan gelmektedir ($n=79$; % 85.9).

İzlenen çocuklar ($n=100$) beslenme özelliklerine göre 3 gruba ayrılmış; anne sütü hiç almamış birinci grupta 18, 1-4 ay arası anne sütü alan ikinci grupta 39, 4 aydan daha fazla anne sütü alan üçüncü grupta 43 çocuk saptanmıştır. Üç grup AGTE puanları karşılaştırıldığında sadece dil-bilişsel gelişim alanında anlamlı farklılık saptanmıştır (Tablo-1). Daha sonra anne sütü alma sürelerine göre 2. ve 3. grup karşılaştırıldığında hem genel gelişim hem dil-bilişsel alt alanlarında istatistiksel olarak anlamlılık göstermiştir (Tablo- 2).

Tablo 1. Beslenme Özelliklerine Göre AGTE Parametrelerinin Karşılaştırılması

AGTE	GRUP1		GRUP2		GRUP3		F	p
	n=18		n=39		n=43			
	Ort.	Ss.	Ort.	Ss.	Ort.	Ss.		
Dil-Bilişsel	47,6	8,9	48,6	9,8	52,6	10,2	2,97	,05

Tablo 2. Anne Sütü Alan Çocukların AGTE Parametrelerinin Karşılaştırılması

AGTE	GRUP 2		GRUP 3		t	p
	n=39		n=43			
	Ort.	Ss.	Ort.	Ss.		
Genel Gelişim	47,9	9,2	52,1	9,7	4,06	,04
Dil-Bilişsel	48,6	9,8	52,6	10,2	5,57	,02
SB-ÖB	47,2	10	51,9	8,9	5,7	,02

Tablo 1'de çocukların anne sütü alma özellikleri ile dil-bilişsel gelişim üzerinde anlamlı bir farklılık olduğu, Tablo 2'de dört aydan fazla anne sütü alan çocukların AGTE genel, dil-bilişsel ve SB-ÖB alanlarında daha yüksek puanlar aldıkları görülmektedir.

TARTIŞMA

Bilişsel gelişim karmaşık bir süreçtir. Kalıtsal ve çevresel faktörlerin rol oynadığı bilinmektedir. Gelişim üzerinde etkili olduğu düşünülen faktörler araştırıldığında, maternal faktörlerin (sigara içimi, annenin eğitim düzeyi v.b.) anlamlı düzeyde etkili olmadığı bulunmuştur. IQ ve anne sütü arasındaki ilişkinin incelendiği çalışmalarda anne sütü alanların IQ düzeylerinin anlamlı düzeyde yüksek olduğu bulunmuş ve bu farklılığın anne eğitim düzeyi ve sosyal sınıf farkları eşitlendiğinde bile devam ettiği bildirilmiştir (10,6,5).

Anne sütü mental gelişim için yararlı olabilecek biyolojik faktörler içerir (13,2). Bu faktörlerin içinde uzun zincirli çoklu doymamış yağ asitleri, özellikle de araşidonik asit ve dokosaheksaenoik asit beynin büyümesi, fonksiyonu, entegrasyonu ve retinal fonksiyonların gelişimi için gereklidir. Hayvanlarda yapılan deneysel çalışmalar beynin erken gelişim döneminde esansiyel yağ asitlerinin eksikliğinin beyinde kalıcı hasarlara neden olduğunu göstermiştir (3). İnsanlarda yapılan çalışmalarda, araşidonik asit ve dokosaheksaenoik asitin bebeğin mental gelişim için gerekli olduğu gösterilmiştir (14,15).

Anne sütünün bebeklerin bilişsel ve motor gelişimleri üzerindeki yararlarını bildiren çalışmaların sayısı artmaktadır. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) ve UNICEF ilk 6 ay sadece anne sütü, 6 aydan sonra ek besinlerle birlikte anne sütünün 2 yıl veya daha uzun süre verilmesini önermektedir (16).

Bir meta analiz çalışmasında 1966-1996 yılları arasında yapılan 20 çalışma ele alınmıştır. Anne sütü veya hazır mama ile beslenmenin bilişsel gelişim üzerine etkileri incelenmiştir. Sonuç olarak, anne sütü ile beslenenlerin hazır besinlerle beslenenlere göre anlamlı olarak daha yüksek bilişsel skorlar aldıkları bildirilmiştir (9). Ayrıca emzirme süresi

artıkça bilişsel gelişimin giderek arttığı belirtilmiştir. Bir başka meta analiz çalışmasında son yirmi yılda anne sütü alımı ile hazır mama alımını karşılaştıran araştırmalar incelenmiş ve anne sütünün mü yoksa hazır mamaların mı bilişsel gelişim üzerinde bir etkisi olduğu sorusuna tam bir yanıt verilemeyeceği sonucuna varılmıştır (17).

Anne sütünün çocuğun bilişsel gelişimi üzerine retrospektif ve prospektif olmak üzere çok sayıda çalışma yapılmıştır. Bu çalışmaların bazılarında anne sütü almanın bilişsel gelişimi artırdığı belirtilmiş ve anne sütü alma süresinin artmasıyla bilişsel gelişim arasındaki pozitif bir korelasyonun lineer olduğu gösterilmiştir (4, 5, 18, 19, 10, 12, 11). Uzun süreli izlem çalışmasında anne sütünün bilişsel gelişimi artırdığı yönünde saptanan bebeklik dönemi bulgularının çocukluk ve genç erişkinlik dönemine de gözlemlendiği bildirilmiştir (5). Bununla birlikte anne sütünün çocuğun bilişsel gelişimi üzerinde anlamlı bir etkisi olmadığını bildiren az sayıda yayın (7, 20, 8) bulunmaktadır.

Bu çalışmada, çocuklar anne sütü alma sürelerine göre 4 aydan daha az ve 4 ayda daha fazla olmak üzere 2 gruba ayrılmış, AGTE gelişimsel puanları karşılaştırılmıştır. 4 ay ve daha fazla anne sütü alan çocukların genel, dil-bilişsel, sosyal beceri-özbakım gelişim puanları 4 aydan daha az anne sütü alanlara göre anlamlı olarak yüksek çıkmıştır. Çalışmanın sonuçları literatürle uyumludur

Genel olarak bakıldığında genel, dil ve gelişim alanları birbiri ile yakın ilişkili alanlardır. Bilişsel fonksiyonları üst düzeyde olan çocuk ve gençlerin dil-bilişsel gelişimlerine bakıldığında çoğunlukla erken dönemde bu fonksiyonları kazandıkları bilinmektedir. Erken kazanılmış dil becerisi çocukların kolay ve hızlı sosyalleşmelerinde etkili olabileceği gibi becerilerini geliştirmelerine de olanak tanıyabilir. Doğal olarak birbiri ile yakın ilişkili bu iki alandaki yüksek puanlar genel gelişim puanlarının da artmasına yol açmıştır.

Sonuç olarak, gerek literatür gerekse bu çalışma anne sütünün bilişsel gelişim üzerindeki etkisini bir

kez daha vurgulamaktadır. Anne sütünün yararı ve yaygınlaşması konusundaki çalışmaları desteklemektedir.

KAYNAKLAR

1. Berndt TJ. *Child development*. Orlando: Harcourt Brace Javanovich, 1992.
2. Xiang M, Alfvén G, Blennow M, et al. Long-chain polyunsaturated fatty acids in human milk and brain growth during early infancy. *Acta Paediatr* 2000; 89:142-147.
3. Crawford MA. The role of essential fatty-acids in neural development implications for perinatal nutrition. *Am J Clin Nutr* 1993; 57: S 703 – 710.
4. Angelsen NK, Vik T, Jacobsen G, Bakketeig LS. Breast feeding and cognitive development at age 1 and 5 years. *Arc Dis Child* 2001; 85: 183-188.
5. Horwood J, Fergusson D. Breast-feeding and later cognitive and academic outcomes. *Pediatrics* 1998; 101: e9.
6. Lucas A, Morley R, Cole TJ, Gore SM. A randomised multicentre study of human milk versus formula and later development in preterm infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 1994; 70: P141-146.
7. Malloy MH, Berendes H. Does breast-feeding influence intelligence quotients at 9 and 10 years of age. *Early Human Development*. 1998; 50: 209-217.
8. Silva PA, Buckfield P, Spears GF. Some maternal and child developmental characteristics associated with breast feeding: a report from the Dunedin Multidisciplinary Child Development Study. *Aust Paediatr J* 1978; 14: 265-268.
9. Anderson JW, Johnstone BM, Remley DT. Breast-feeding and cognitive development: a meta-analysis. *Am J Clin Nutr* 1999;70: 525-535.
10. Lucas A, Morley R, Cole TJ, Lister G, Leeson-Payne C. Breast milk and subsequent intelligence quotient in children born preterm. *Lancet* 1992; 339: 261-264.
11. Niemelä A, Jarvenpää AL. Is breastfeeding beneficial and maternal smoking harmful to the cognitive development of children? *Acta Paediatr* 1996; 85: 1202-1206.
12. Morrow-Thucak M, Haude RH, Ernhart CB. Breastfeeding and cognitive development in the first 2 years of life. *Soc Sci Med* 1988; 26:635-639.
13. Morley R, Lucas A. Nutrition and cognitive development. *Br Med Bull* 1997;53:123-134
14. Makrides M, Neumann M, Simmer K, Pater J, Gibson R. Are long-chain polyunsaturated fatty acids essential nutrients in infancy? *Lancet* 1995; 345: 1463-1468

15. Birch EE, Garfield S, Hoffman D, *et al.* A randomized controlled trial of early dietary supply of longchain polyunsaturated fatty acids and mental development in term infants. *Dev Med Child Neurol* 2000; 42: 174-181.
16. World Health Organization/UNICEF. Global strategy for infant and young child feeding. Geneva (Switzerland): WHO; 2003.
17. Drane DL, Logemann JA. A critical evaluation of the evidence on the association between type of infant feeding and cognitive development. *Paediatric and Perinatal Epidemiology* 2000; 14: 349-356.
18. Horwood LJ, Darlow BA, Mogridge N. Breast milk feeding and cognitive ability at 7-8 years. *Archives of Disease in Childhood. Fetal and Neonatal Edition* 2001; 84: p23-F27.
19. Wendy H. Oddy, Garth E. Kendall, Eve Blair, Nicholas H. de Klerk, Fiona J. Stanley, Louis I. Landau, S. Silburn and Stephen Zubrick. Breast feeding and cognitive development in childhood: a prospective birth cohort study. *Paediatr Perinat Epidemiol.* 2003 Jan;17(1): 81-90.
20. Jacobson SW, Chiodo LM, Jacobson JL. Breastfeeding effects on intelligence quotient in 4- and 11-year old children. *Pediatrics* 1999; 103: e71.

Hüsnü TÖRE YAVUZŞEN *
Atilla KÖKSAL **
Hakan YETİMALAR **
Hüseyin İVİT **

* Buca Seyfi Demirsoy Devlet Hastanesi, İzmir

** Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İzmir

PREMENSTRUEL GERİLİM SENDROMLU OLGULARDA ÇİNKO VE BAKIR DÜZEYLERİ

The Levels of Zinc and Copper in Patients with Premenstrual Tension Syndrome

Anahtar Sözcükler:

Premenstruel gerilim sendromu, çinko, bakır

Key Words:

Premenstrual tension syndrome, zinc, copper

ÖZET

Premenstruel Gerilim Sendromunun (PMGS) etyolojisinde kesin kabul gören bir teori yoktur. Bu çalışmada, plazma çinko (Zn), bakır (Cu) düzeyleri ve Zn/Cu oranı, PMGS tanısı almış 40 olgu ve aynı kriterlerle normal olarak değerlendirilmiş 40 kontrol grubunda tayin edilerek bu faktörlerin etyolojik rolünü araştırdık.

Ortalama plazma Zn ve Zn/Cu oranı PMGS' lu grupta istatistiksel olarak anlamlı ölçüde azalmış, ortalama plazma Cu düzeyi ise artmış bulundu. PMGS ve kontrol grupları, folliküler ve luteal faz olarak karşılaştırıldığında her iki fazda da plazma Zn değerleri istatistiksel olarak anlamlı şekilde azalmıştır ve plazma Cu düzeyleri arasında anlamlı bir fark yoktur. Fakat PMGS'lu grupta Cu düzeyleri her iki fazda da belirgin olarak yüksekti. Zn/Cu oranı istatistiksel anlamlı olarak her iki fazda da azalmakta ve bu azalma ortalama Zn/Cu oranında da devam etmektedir. Plazma Zn ve Cu seviyelerinin, PMGS' lu ve kontrol gruplarının kendi içlerindeki folliküler ve luteal fazdaki değerlerini karşılaştırdığımızda her iki grupta da istatistiksel anlamlı bir fark çıkmamıştır. PMGS'unun etyolojinde Zn ve Cu'nun rollerinin daha iyi anlaşılabilmesi için geniş kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır.

SUMMARY

There is not accepted a theory in the etiology of premenstrual tension syndrome (PMTS). In this study, we evaluated the etiological role of factors, which plasma levels of zinc (Zn), copper (Cu), and Zn/Cu ratio in 40 women with PMS and 40 matched healthy controls with no diagnosed PMTS.

The mean plasma Zn level and Zn/Cu ratio were significantly lower and mean plasma Cu level was significantly higher in PMTS patients than in control. When these were evaluated by luteal or follicular phase, plasma Zn levels not only follicular but also luteal phase significantly diminished and plasma Cu levels were not statistical significant in both phases in comparing with PMTS and controls. However the higher levels were showed in PMTS than controls. Zn/Cu ratio significantly reduced in both phases and also this reduction continued in the mean Zn/Cu ratio.

The plasma Zn and Cu levels were not found statistical significant in follicular and luteal phase in comparison between PMTS and control. Comprehensive researches need to understanding of the roles of Zn and Cu in the etiology of PMTS.

Yazışma adresi: Op. Dr. Hüsnü Töre Yavuzşen

188 Sokak No:6/5 PK:35280 Hatay İzmir

Ev Tel: (0.232) 2448555 GSM: (0.532) 3935000

E-mail: drtoreyavuzsen@yahoo.com

GİRİŞ

Premenstruel Gerilim Sendromu (PMGS) reproduktif periyotta kadınların en sık karşılaştıkları problemlerden birisidir. Farklı kültürlerde değişik görülme oranları belirtilse de kadınların %30-80' ini etkilediğine inanılmaktadır (1). Amerika' da görülme oranı %30-40 arasındadır (2). PMGS' lu kadınların semptomlu dönemlerindeki iş ve güç kaybı ekonomide önemli bir yer tutmaktadır. Premenstruel dönemdeki gerilim dolayısıyla kişinin sosyal aktivitelerden kaçınması hastalığın toplumsal önemini yansıtır (3,4). PMGS' lu kadınların yeni bir konuyu öğrenirken önemli oranda güçlük çektikleri belirtilmiştir (5). Premenstruel dönemde hafif ile orta derecede depresyon, anksiyete ve panik ataklarda artış olduğu belirtilir. Premenstruel disforik hastalıklar, psikiyatrik hastalıkların yaklaşık olarak %3' ünü oluşturmaktadır (6,7). Bunun yanı sıra alkol kullanımı, kazalar ve intihar girişimlerinin artması hastalığın hukuki önemini teşkil eder (8,9).

PMGS'nun etyolojisi ve semptomları oldukça çeşitlidir ve organik, psikolojik hastalıklarda da görülebilir. PMGS nedeniyle refere edilen olguların % 50'sinde yaygın psikiyatrik hastalık saptanmıştır. Bu nedenle PMGS' nun, premenstruel fazda kötüleşen psikiyatrik hastalıktan ayrımı çok önemlidir (10). Kadınların %80-90' ında premenstruel dönemde onu rahatsız etmeyecek bir veya birden fazla semptom olabilir, %3-5' inde ise semptomlardan biri veya fazlası ileri derecede distrese sokacak düzeydedir (11,12). PMGS reproduktif çağda herhangi bir zamanda ortaya çıkabilirse de, sıklıkla bu çağın sonuna doğru görülmektedir. PMGS birden oluşmaz, oluştuğunda ise zamanla bazı semptomların şiddetlendiği gözlenir. Kendiliğinden yok olmaz ancak menopozda geçer, gebelikten sonra başlayacağı ya da biteceği hakkında güvenilir bilgiler yoktur fakat gebe kalınca rahatladığı da bilinmektedir (11).

PMGS'da psikolojik, fiziksel ve davranış olmak üzere 100'ü aşkın semptom tanımlanmıştır (13,14). Görülme sıklığına göre bu semptomlar değerlendirilmiştir (11). Moos bu konuda 47 semptomu 8 alt grupta (ağrı, davranış değişiklikleri, duygulanım, karakter değişiklikleri, konsantrasyon, negatif affekt,

otonomik reaksiyonlar, su retansiyonu) toplamıştır (15). Abraham ise bu alt grupları modifiye etmiş ve 4 ayrı grupta ayırmıştır (Tablo 1) (13). Bu grupların tek başına görülme oranları oldukça nadir olup sıklıkla farklı kombinasyonlar şeklinde ortaya çıkar. Buradaki 19 semptom, şiddetine göre sıfırdan üçe kadar skorlandırılır (0-yakınma yok, 1-hafif, 2-orta, 3-şiddetli). Şiddetine göre ise PMGS'u 3'e ayrılır ve rakamlar luteal fazdaki total skoru göstermektedir (Tablo 2).

Tablo 1. Abraham Modifiye Moos Menstruel Distres Sorgulama Semptomları

PMGS - A	Sinirlilik, karakter değişiklikleri, iritabilite, anksiyete
PMGS - C	Baş ağrısı, aşırı tatlı yiyecek arzusu, artmış iştah, kalp çarpıntısı, bitkinlik, baş dönmesi
PMGS - H	Kilo alma, ekstremitelerde şişlik, göğüslerde dolgunluk, karn şişliği
PMGS - D	Depresyon, unutkanlık, ağlama arzusu, konfüzyon, uykusuzluk

Tablo 2. PMGS' un subgruplarını semptom şiddetine göre sınıflandırılması.

	Hafif	Orta	Şiddetli
PMGS - A	< 5	5-8	9-12
PMGS - H	< 5	5-8	9-12
PMGS - C	< 7	7-12	13-18
PMGS - D	< 6	6-10	11-15

PMGS tanısı koymak için; en az bir alt grup geç luteal fazda orta veya şiddetli olacak ve midfolliküler fazda hafif hale dönüşecek veya tamamen ortadan kalkacak.

İlaveten luteal faz skoru; PMGS-A ve PMGS-H de 4 puan, PMGS-C de 6 puan, PMGS-D de 5 puan midfolliküler faz puanından fazla ise tanı konulabilir (16). Bu çalışmada bu skorlama sisteminin kullanılmasına karar verildi.

PMGS teşhisinde spesifik bir laboratuvar bulgusu yoktur ve etkin tedavisi halen araştırılmaktadır (11). 1931' de Frank (17) tarafından tanımlandıktan sonra etyolojisinde birçok faktör ileri sürülmüştür, ancak ortak kabul gören bir teori yoktur. Bunlar; allerji, β endorfinlerde düşme, çinko (Zn) eksikliği, hipoglisemi, genetik faktörler, magnezyum (Mg) eksikliği,

prostaglandinlerde düşme ve artma, psikososyal nedenler, serotonin eksikliği, sıvı retansiyonu, steroid hormon imbalansı, tiroid fonksiyon bozukluğu, vitamin eksiklikleri (A,E,B₆) olarak sıralanabilir (11,18-20). Günümüzde etyolojisine yönelik çalışmalar sürmektedir (17,21).

Zn ve Cu'nun absorpsiyon bölgesi ince bağırsak mukozasının proksimalidir ve aralarında yarışma vardır (22). Dokudaki birçok mono amino oksidaz (MAO) aktivitesi için pridoksal fosfat yanında Cu'da kofaktör olarak gereklidir. Cu metabolizmasındaki değişimler affektif semptomlara yol açabilir. Zn santral sinir sisteminde (SSS) endojen opioid reseptör bağlanmasında kritik bir role sahiptir (23,24). Dolayısıyla SSS' deki nörotransmitterlerin değişiminde rol oynayabilir ve eksikliğinde bu ilişki bozulacağından affektif semptomlar oluşabilir. Günlük Zn gereksinimi 15-20 mg'dır. Cu'nun eritropoezdeki etkinliği, en iyi tanımlanmış olan fonksiyonudur. Hemoglobin formasyonu için gerekli Fe, seruloplazmin ferrok-sidaz tarafından taşınır ve seruloplazminin içerdiği Cu miktarı plazma konsantrasyonunun % 90'ından fazladır. Cu içeren MAO ise Cu'ın pigmentasyonda ve SSS'de etkin olduğunu göstermektedir. Ayrıca Cu içeren dismutaz ise serbest radikal oluşumunun engellenmesinde etkin role sahiptir. Günlük gereksinimi 2-6 mg'dır (25,26).

Zn ve Cu'nun vücutta bir çok enzim, hormon ve nörotransmitterlerin sentezleri ve sekresyonlarında rol oynadıkları saptanmıştır (23-27). Ayrıca bu eser elementlerin bağışıklık sisteminde, eritropoeziste ve anti-oksidasyon olaylarında da rol oynadığı görülmüştür (25). Bu çalışmada reproduktif periyotta kadının önemli bir problemini oluşturan PMGS'da plazma Zn, Cu eksikliğinin etyolojik önemi olup olmadığının araştırıldı. Bu amaçla PMGS'lu olgulardan alınan örneklerde ilgili eser element düzeyleri tayin edildi ve sonuçlar kontrol grubu ile karşılaştırıldı.

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma Atatürk Eğitim Hastanesi 3.Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniğinde Mart 2000–Kasım 2000 tarihleri arasında PMGS tanısı almış

hastanemiz çalışan hemşire ve doktorlarından izinleri alınmış 40 olgu üzerinde gerçekleştirildi. Alınan sonuçlar 40 kişilik kontrol grubu ile karşılaştırıldı. Olgulara çalışma hakkında ayrıntılı açıklama yapıldı ve tümünden imzalı, bilgilendirilmiş onay formu alındı. PMGS'lu olgular ve kontrol grubu şu kriterlere göre oluşturuldu: 18–45 yaş arası olmak, psikiyatrik hastalık ya da psikotrop ilaç alımı olmamak, rutin biyokimyasal incelenmesinde karaciğer ve böbrek patolojisi ekarte edilmiş olmak, menstruasyon düzenini bozabilecek şiddetli dismenore ya da menoraji gibi jinekolojik patolojisi olmamak ve siklus uzunluğu 23–35 gün arasında olmak, oral kontraseptif kullanımı olmamak ve emzirmemek, en az 2 ay önceden sonucu etkileyebilecek gıda diyeti uygulanımı olmamak.

Olgular PMGS-A, PMGS-H, PMGS-C, PMGS-D olmak üzere dört alt gruptaki semptomlar açısından sorgulandı (Tablo 1). Her semptom, şiddetine göre sıfırdan üçe kadar skorlandırıldı. Her alt grup kapsamındaki semptomların aldığı şiddet skorlarının toplamına göre hafif, orta ve şiddetli olmak üzere sınıflandırıldı (Tablo 2). PMGS, Abraham Modifiye Moos menstruel distress sorgulama sınıflamasındaki tanı kriterlerine göre kanıtlandı (13,16). Kontrol grubu ise aynı kriterlere göre PMGS tanısı almayan kişilerden oluşturuldu. Rutin biyokimyasal incelemeleri yapıldı. Tüm bulgular endokrin hastalık sorgulamasından geçirildi. Kan örnekleri hem hasta hem de kontrol grubunda her olgu için iki kez alındı. İlk örnek midfolliküler fazda (6±2.gün civarında), 2. örnek ise yakınmaların maksimum olduğu (beklenen mens gününden 5±2 gün önce) periyotta alındı. Diurnal varyasyonu minimize etmek için kan örnekleri tüm bireylerden sabah saat 9–10 arasında aç karnına alındı. Önceden asitle muamele edilmiş cam tüpler içine konuldu, 3000 rpm'de 10 dakika santrifüj sonrası –20 °C'de saklandı. Saklanılan tüpler eser element kontaminasyonunu önlemek açısından plastikten imal edilmişti ve daha önceden distile su ile temizlenip sterilizasyonları yapılmıştı. Plazmada Zn, Cu düzeyleri araştırıldı ve kontrol grubu da dahil olmak üzere tüm olguların premenstruel dönemde alınan kan örneklerinde progesteron düzeyi çalışılarak tüm olguların ovulatuvar olduğu kanıtlandı.

Dokuz Eylül Üniversitesi Biyokimya Ana Bilim Dalı'nda, Shimadzu marka Flame atomik absorpsiyon cihazı ile standart çözeltiler hazırlandıktan sonra Zn ve Cu tayinleri yapıldı. Cu için 0.2 µl serum alındı, 0.8 µl 0.1 N HCl ilave edildi ve hazırlanan 2.5 gr/l NaCl ve 0.1 M HCl solüsyonu ile 1/5 oranında dilüsyon yapıldı. Zn için 0.2 µl serum alındı, 1.6 µl 0.1 N HCl ilave edildi ve hazırlanan 2.5 gr/l NaCl ve 0.1 M HCl solüsyonu ile 1/10 oranında dilüsyon yapıldı. Cu için 324.8 nm, Zn için 213.9 nm dalga boyunda değerlere bakıldı. Aletimizde kullanılan gaz hava-asetilen karışımı idi. Standart Cu ve Zn için 0.1, 0.2, 0.4, 0.8 µg/l konsantrasyonlarında standart hazırlanarak kalibrasyon eğrisi çizildi.

PMGS ve kontrol grubu arasındaki değerlerin karşılaştırılmasında sürekli değişkenler için, 30'un üzeri

rinde hasta ve dağılım normal olduğundan dolayı (levene testi ile dağılımın normal olduğu anlaşıldı) student t testi, sürekli olmayan değişkenler için ki-kare testi, plazma Cu ve Zn arasındaki ilişkinin araştırılmasında pearson korelasyon testi uygulandı. P<0.05 olması anlamlı olarak kabul edildi.

BULGULAR

PMGGS'lu olguların yaş ortalamaları 29.77±5.92, kontrol grubunun 30.50±5.13 bulundu. Gravidite, parite, menarj yaşı açısından iki grup arasında farklılık yoktu. Semptomların devam süresi PMGS grubunda 6.60±2.92 (gün±SD) ve 8.50±4.76 (yıl±SD) yıldır var olduğu saptandı.

PMGS ve kontrol grubunun ortalama Zn ve Cu değerleri karşılaştırıldığında PMGS' lu grupta ortalama

Tablo 3. PMGS grubu ve kontrol gruplarının plazma Zn ve Cu değerlerinin folliküler ve luteal faz değerleri açısından karşılaştırılması (ortalama ± Std. Deviasyon)

	Zn			Cu			Zn/Cu oranı		
	PMGS	Kontrol	p	PMGS	Kontrol	p	PMGS	Kontrol	p
Foll. faz	79.76 ± 20.05	100.85 ± 19.31	<0.05	83.92 ± 21.05	76.38 ± 13.62	>0.05	1.00 ± 0.34	1.36 ± 0.34	<0.05
Lut. faz	74.66 ± 18.11	94.23 ± 18.31	<0.05	85.43 ± 15.26	80.84 ± 12.97	>0.05	0.90 ± 0.28	1.19 ± 0.28	<0.05
Ort.	77.21 ± 13.26	97.54 ± 2.27	<0.05	84.67 ± 14.55	78.61 ± 8.76	<0.05	0.93 ± 0.21	1.25 ± 0.22	<0.05

Tablo 4. PMGS'lu olgularımızın alt gruplara göre dağılımı (Olgularda değişik alt grupların kombinasyonu olduğundan toplam rakam olgu sayısından fazladır).

	Hafif	Orta	Şiddetli	Toplam
PMGS-A	-	18	14	32
PMGS-H	-	10	17	27
PMGS-C	-	14	9	23
PMGS-D	-	16	6	22
Toplam	-	58	46	104

Tablo 5. PMGS' lu grupta ve kontrol grubunda folliküler (F) ve luteal (L) faz değerleri arasındaki farkın istatistiksel karşılaştırılması

	PMGS	Kontrol
Zn F-L	p>0.05 (p=0.248)	p>0.05 (p=0.092)
Cu F-L	p>0.05 (p=0.673)	p>0.05 (p=0.168)

plazma Zn düzeyinde azalma, ortalama plazma Cu düzeyinde bir artma gözlenmekte olup bu değişikliklerin istatistiksel olarak anlamlı olduğu görülmektedir (Tablo 3). Her iki grup folliküler ve luteal faz değerleri alınarak ikiye ayrılmış şekilde incelendiğinde PMGS'lu grupta plazma Cu'nun folliküler ve luteal fazdaki ortalama değerlerinde artma olmakla birlikte bu değişikliklerin istatistiksel anlamı olmadığı görülmektedir (Tablo 3). Zn düzeyi her iki fazda da PMGS'lu grupta kontrol grubuna göre anlamlı bir düşüklük gösterdiği ortaya çıkmıştır. PMGS'lu grupta folliküler ve luteal fazdaki Zn/Cu oranı ve ortalama Zn/Cu oranında anlamlı bir düşüklük dikati çekmektedir (Tablo 3).

PMGS'lu olgularda alt gruplara dağılım Tablo 4'de görülmektedir. Burada dominant subgrubun % 80'lik bir oran ile PMGS-A'da olduğu görülmektedir. Bunu % 67.5'lik bir oran ile PMGS-H izlemektedir. PMGS-C ve PMGS-D'nin oranları ise sırası ile % 57.5 ve % 55'tir

PMGS ve kontrol gruplarındaki Zn ve Cu'nun folliküler ve luteal faz değerleri arasındaki farkı istatistiksel olarak anlamlı çıkmamıştır (Tablo 5).

TARTIŞMA

PMGGS'un etyolojisinde Zn ve Cu'nun rolü ile ilgili olarak literatürde çok fazla çalışma yoktur. Zn ile bir çok mekanizma arasında karmaşık ilişkiler mevcuttur. Zn hormonal ve nörotransmitter sekresyonlarını etkileyebilir. Bu durum kadınların mental ve emosyonel durumuyla bağlantılıdır. Zn opioidlerin SSS'de kendi reseptörlerine bağlanmasını sıçan beyinlerinde inhibe etmektedir ve önemli bir modülatör olabilir. SSS'deki nörotransmitter değişiklikleri PMGS'dakine benzer emosyonel semptomlarla bağlantılıdır. Zn, fizyolojik ve suprafizyolojik konsantrasyonlarda prolaktin (PRL), büyüme hormonu (GH) ve lüteinizan hormon (LH) sentez ve sekresyonunu invitro şartlarda değiştirebilir (24,27). Total serum Zn düzeyleri normal gebe olmayan ve laktasyonda olmayan bir kadında Zn:70-114 µg/dl, Cu:65-165 µg/dl'dir. Bu çalışmada ölçülen serum değerlerinin aralığı Zn için 40-130 µg/dl, Cu için ise 60-153 µg/dl arasında değiştiği görülmüştür.

Çalışmamızda PMGS ile kontrol grubu arasında yapılan karşılaştırmada ortalama plazma Zn, Cu düzeyleri ve Zn/Cu oranları arasında istatistiksel anlamlı bir fark bulundu. Burada PMGS grubunda ortalama plazma Zn düzeyi, Zn/Cu oranının daha düşük olduğu ama ortalama plazma Cu düzeyinin de daha yüksek olduğu saptandı. PMGS' lu olgularda ortalama Zn/Cu oranının düşük çıkmasında belirgin ortalama Zn düzeyindeki düşüş ve belirgin ortalama Cu düzeyindeki artıştan kaynaklanıyordu. Posacı ve ark. (28)'nin yaptıkları çalışmada PMGS ile kontrol grupları arasında ortalama plazma Zn ve Cu düzeyleri arasında anlamlı bir fark bulamamalarına karşın, ortalama Zn/Cu oranları arasında istatistiksel anlamlı fark bulmuşlardır. Bu sonuçlar bizim çalışmamızla benzerlik göstermektedir. Fakat onların da ortalama plazma Zn ve Cu düzeyleri arasındaki fark anlamlı çıkmasa da bu çalışmadaki gibi PMGS'lu gruptaki ortalama plazma Zn düzeyinin düşük, Cu düzeyinin de yüksek olduğu dikkati çekmektedir. Ortalama plazma Zn ve Cu düzeyleri anlamsız çıktığı halde ortalama Zn/Cu oranının anlamlı çıkmasını PMGS grubundaki luteal fazdaki plazma Zn düşüklüğünden kaynaklandığını belirtmişlerdir.

Mira ve ark. (29)'nin yaptığı bir çalışmada 38 PMGS'lu ve 23 kontrol olgusunda 3 siklus boyunca alınan kan örneklerinde plazma Mg, retinol, tiamine, tokoferol, vit B₆ ve Zn'ya bağlı bazı eritrosit enzim aktivitelerinin her iki grupta farklılık göstermemesi bu çalışmadaki bulgulara zıtlık teşkil etmektedir. Çalışmamızda PMGS ve kontrol gruplarının folliküler ve luteal fazdaki plazma Zn,Cu düzeyleri ve Zn/Cu oranları karşılaştırıldığında, plazma Zn düzeyleri her iki fazda da anlamlı farklı bulundu. Plazma Cu düzeyleri arasında her iki fazda istatistiksel bir fark yokken, Zn/Cu oranı her iki fazda da anlamlı farklı çıkmıştır. Zn/Cu oranının her iki fazda olan bu anlamlı farkı, her iki fazda PMGS grubundaki belirgin ve anlamlı plazma Zn düşüklüğüne ve anlamsız olsa da her iki fazda görülen plazma Cu yüksekliğinden kaynaklanmaktadır. Yine her iki fazdaki Zn ve Cu değerlerinin anlamlı olup olmadığı PMGS ve kontrol gruplarının kendi içlerinde değerlendirildiğinde plazma Zn ve Cu düzeyleri her

iki fazın her iki gruptaki karşılaştırılmasında istatistiksel olarak anlamsız olduğu görüldü. Ama PMGS' lu grupta plazma Zn değerini (Foll. faz:79.76±20.05 µg/dl, luteal faz:74.66±18.11) lutealdeki değerine göre belirgin düşük, plazma Cu değerini ise (Foll.faz:83.92±21.05 µg/dl, luteal faz:85.43±15.26 µg/dl) luteal fazda daha yüksek bulundu. Chuong ve ark. (27) 10 PMGS'lu ve 10 kontrol olguda 3 siklus boyunca plazma Zn ve Cu oranlarını ölçmüşlerdir. PMGS ve kontrol gruplarını birbirleriyle karşılaştırdıklarında luteal fazda PMGS'lu grupta istatistiksel olarak anlamlı plazma Zn düşüklüğünü saptamışlardır. Ayrıca PMGS'lu olgularda luteal fazda folliküler faza göre plazma Zn düzeylerinde belirgin düşme olduğunu vurgulamışlardır. Yine Zn/Cu oranında da hasta ve kontrol grupları arasında luteal fazda anlamlı bir farklılık ortaya çıkmıştır. Karşılaştırma sonucunda luteal fazdaki anlamlı plazma Zn düşüklüğü ve Zn/Cu oranı bu çalışmadaki bulgulara benzerlik göstermektedir. Posacı ve ark. (28) PMGS ve kontrol karşılaştırmasında ortalama Zn/Cu oranını ve luteal fazda Zn/Cu oranını anlamlı bulmuşlardır. Ama folliküler fazda anlamlı bulamamışlardır. Deuster ve ark. (30) her iki eser elementin plazma düzeyinin siklik fluktuasyonlar gösterdiğini ortaya çıkarmıştır. Bu durum plazma Zn düzeyinin luteal dönemde folliküler döneme göre azalması çalışmadaki PMGS'lu ve hatta kontrol olgulardaki elde edilen luteal Zn düşüklüğüne benzer bir bulgudur. Zn'nun SSS'de endojen opioid reseptör bağlanmasında, progesteron ve PRL regülasyonlarında rol oynadığı ve ayrıca prostoglandin E1 (PGE1) sentezini etkilediğini ileri süren görüşler vardır (23,24). Zn ile Cu arasında intestinal absorpsiyon için bir yarışma söz konusudur. Dolayısıyla Zn/Cu oranı Zn'nun biyoyararlanımını yansıtır. Cu'nun MAO aktivitesi için gerekli olduğu söylenirse de, PMGS' daki etyolojik rolü daha ziyade Zn absorpsiyonundaki yarışma nedeniyledir (23). Posacı ve Choung' un bahsettikleri luteal dönemdeki Zn emiliminin Cu ile yarışma sonucu azaldığının ve bundan dolayı luteal dönemdeki Zn düzeyi ve Zn/Cu oranının düştüğünün ileri sürülmesi bu çalışmaya göre sadece luteal dönemde değil aynı zamanda Zn/Cu ve plazma Zn

değerlerinin PMGS'lu grupta her iki fazda da anlamlı ve daha düşük çıkması nedeniyle folliküler faz için de aynı şekilde düşünmek gerektiğini ortaya koymuştur (27,28). Ama bu çalışmada Zn eksikliğinin hasta grupta her iki fazdaki anlamlı düşüklüğü olmasına rağmen yine de luteal fazda Zn düzeyi belirgin olarak daha düşme eğiliminde bulunmuştur. Bu belki de luteal fazda artan Cu düzeylerinin Zn emilimini daha fazla etkilemesinden kaynaklanabilir.

Bu açıklamalar eşliğinde PMGS'lu olgularda Zn düzeyinin anlamlı şekilde her iki fazda da düşük olduğunu ama semptomların pik yaptığı geç luteal dönemde midfolliküler döneme göre istatistiksel olarak anlamlı çıkmasa da belirgin şekilde düşük seviyelerde bulunduğunu ve aynı durumun Zn/Cu oranı için de söz konusu olduğu belirtilmelidir. Ayrıca PMGS'lu grubu kontrol grubu ile karşılaştırıldığında her iki fazda ve ortalamasında da anlamlı çıkan Zn/Cu oranı şunu göstermektedir ki, her iki faz ve ortalamasında anlamlı çıkan plazma Zn düşüklüğüne ters bir şekilde her iki fazda anlamlı çıkmasa da, ortalama Cu düzeyinin anlamlı çıkmasıyla dikkati çeken PMGS' lu grupta belirgin plazma Cu artışının olması Zn absorpsiyonunun Cu ile yarışma sonucu azaldığını göstermektedir. Çalışmamız diğer çalışmaların da belirttiği bu Zn ve Cu arasındaki ters ilişkiyi desteklemektedir (27,28).

PMGS'lu olgularda baskın alt grup % 80'lik bir oranla PMGS-A'dır. Bu oran Abraham'ın belirttiği orana yakın olmakla birlikte bu seride PMGS-C ve D'nin oldukça yüksek oranda görüldüğü de dikkat çekmektedir (3). Bu çalışmada değişik alt grupların kombinasyonu olduğu için alt gruplar arası karşılaştırmalı sonuçlar elde edilemedi. Ancak baskın alt grubun PMGS-A olması PMGS-D'nin de normal popülasyonda görülen orandan daha yüksek olması belki de bu çalışmadaki hastalarda Mg eksikliğinin de bir belirtisi olabilir. Çünkü Mg eksikliğinin özellikle davranış ve mizaç değişiklikleri ile giden alt gruplarda olduğu belirtilmektedir (3). Yine PMGS' lu olgularda monosit Mg'unun kontrol gruplarına göre belirgin bir düşüklük gösterdiği ve bu düşüklüğün özellikle davranış semptomları baskın olan grupta belirgin olduğu belirtilmektedir (31).

KAYNAKLAR

1. Singh BB, Berman BM, Simpson RL, Annechild A. Incidence of premenstrual syndrome and remedy usage: a national probability sample study. *Altern Ther Health Med* 1998;4(3):75-9
2. Lurie S, Borenstein R. The premenstrual syndrome. *Obstet Gynecol Surv* 1990;45(4):220-8
3. Shabanah EH. Treatment of premenstrual tension. *Obstet Gynecol* 1963;21:19
4. Dalton K: Menstruation and crime. *Br Med J* 1961;2:1752
5. Keenan PA, Stern RA, Janowsky DS, Pedersen CA. Psychological aspects of premenstrual syndrome I: Cognition and memory. *Psychoneuroendocrinology* 1992;17(2-3):179-87
6. Morgan M, Rapkin AJ, D'Elia L, Readng A, Goldman L. Cognitive functioning in premenstrual syndrome. *Obstet Gynecol* 1996;88(6):961-6
7. Yonkers KA. Anxiety symptoms and anxiety disorders: how are they related to premenstrual disorders?. *J Clin Psychiatry* 1997;58 suppl 3:62-7; discussion 68-9
8. Glass GS, Heninger GR, Lansky M, Talan K. Psychiatric emergency related to the menstrual cycle. *Am J Psychiatry* 1971;128:705
9. Dalton K. Menstruation and accident. *Br Med J* 1960;2:1425
10. Harrison WM, Rabkin JG, Endicott J. Psychiatric evaluation of premenstrual changes. *Psychosomatic* 1985;26:789
11. Kışnişçi HA, Gökşin E, Durukan T, Üstay K, Ayhan A. Premenstruel sendrom. *Temel Kadın Hastalıkları ve Doğum Bilgisi* 1996:810-18
12. Carol SH, Nancy DS, Patti T. Premenstrual Snyderome. *Manual of Outpatient Gynecology* third edition, 1996:129
13. Abraham GE. Nutritional factors in the etiology of the premenstrual syndromes. *J Reprod Med* 1983;28:446
14. Reid RL. Premenstrual Syndrome. *Curr Prob Obstet Gynecol Fertil*1985;8:1
15. Moos RH. Typology of menstrual cycle symptoms. *Am J Obstet Gynecol* 1969;103:390
16. Hargrove JT, Abraham GE. The incidence of premenstrual tension in a gynecologic clinic. *J Reprod Med* 1982;27(12):721-4
17. Frank RT. The hormonal causes of premenstrual tension. *Arch Neural Psychiatry* 1931;26:1053
18. Ismail KMK, O'Brien PMS. Premenstrual syndrome. *Current Obstetrics Gynecol* 2001;11:251-55
19. Bendich A. Micronutrients in women's health and immune function. *Nutrition* 2001;17:858-67
20. Rapkin A. A review of treatment of premenstrual syndrome & premenstrual dysphoric disorder. *Psychoneuro endocrinology* 2003;28:39-53
21. Lurie S, Borenstein R. The premenstrual syndrome. *Obstet Gynecol Surv* 1990;45(4):220-8
22. Chakmakjian All, Higgins CE, Abraham GE. The effect of nutritional supplement on premenstrual tension syndrome, the effect on symptomatology, using a double blind cross over design. *J Applied Nutrition* 1985;37:12
23. Taylor A. Trace Elements In Human Disease Clinics in Endocrinology and Metabolism 1985;14(3):16
24. Stengard Pedersen K. İnhibition of enkephalin binding to opiate receptors by zinc ions; possible physiological importance in brain. *Acta Pharmacol Toxicol* 1987;50:213
25. İliçin G, Ünal S, Biberöglu K, Akalın S, Süleymanlar G, et al. Mineral Metabolizması Bozuklukları. *Temel İç Hastalıkları* 1996:1634-1640
26. Greenberg SA, Briemberg HR. A neurological and hematological syndrome associated with zinc excess and copper deficiency. *J Neurol* 2004;251:111-14
27. Chuang CJ, Dawson EB. Zinc and copper levels in premenstrual syndrome. *Fertil Steril* 1994;62 (2):313-20
28. Posacı C, Erten O, Üren A, Acar B. Plasma copper, zinc and magnesium levels in patients with premenstrual tension syndrome. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1994;73(6):452-5
29. Mira M, Stewart PM, Abraham SF. Vitamin and trace element status in premenstrual syndrome. *Am J Clin Nutr* 1988;47(4):636-41
30. Deuster PA, Doley E, Bernier L, Trostmann UH. Magnesium and zinc status during the menstrual cycle. *Am J Obstet Gynecol* 1987;157: 964
31. Facchinetti F, Borella P, Fioroni L. Reduction of monocyte magnesium in patients affected premenstrual syndrome. *J Psychosom Obstet Gynecol* 1990;11(3):221

Nimet ŞENOĞLU*
Ali SOYDAN**
Agâh ÇERTUĞ**

* Kahramanmaraş Sütçü İmam
Üniversitesi Tıp Fakültesi
Anesteziyoloji ve Reanimasyon
Anabilim Dalı,
KAHRAMANMARAŞ

** Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi
Anesteziyoloji ve Reanimasyon
Anabilim Dalı, İZMİR

REMİFENTANİL VE ALFENTANİLİN, VEKURONYUM BROMİDİN OLUŞTURDUĞU NÖROMÜSKÜLER BLOKAJ ÜZERİNDEKİ ETKİLERİ

The Effect of Remifentanyl and Alfentanyl on the
Neuromuscular Block Produced By Vecuronium
Bromide

Anahtar Sözcükler:

Remifentanil, nöromüsküler
monitörizasyon, vekuronyum

Key Words:

Remifentanyl,
neuromuscular
monitorization, vecuronium.

ÖZET

Çalışmamızda etkinlik olarak benzer konsantrasyonlardaki remifentanil ile alfentanilin nondepolarizan nöromüsküler blok üzerine olan etkilerini karşılaştırdık.

ASA I-II grubundan, her iki cinsden olan 18-60 yaş arasındaki 40 hasta, remifentanil (Grup I, n=20) ve alfentanil (Grup II, n=20) olarak iki gruba ayrıldı. Tüm hastalar randomize edilerek, genel anestezi indüksiyonunda 10 µg/kg atropin, 5 mg/kg tiyopental ve I. Gruba (n=20) 1µg/kg remifentanil, II. Gruba (n=20) 25 µg/kg alfentanil uygulandı. Eş zamanlı olarak I. gruba 0.25 µg/kg/dk' dan remifentanil, II. gruba 1µg/kg/dk' dan alfentanil infüzyonuna başladı ve diğer kolda, nöromüsküler iletimin TOF-Guard ile monitörizasyonuna ilişkin hazırlıklar tamamlandı. 20 dakikalık stabilizasyon süresinin sonunda vekuronyum verildi ve maksimal nöromüsküler blokaj sağlandığında hastalar entübe edildi. Operasyon boyunca hemodinamik veriler ve nöromüsküler iletim değerlendirilmesi amacıyla ise "Etkinin Başlama Süresi", "Klinik Etki Süresi", "Total Etki Süresi" yanı sıra T1 yanıtının %50 ve %75 derlenmesi ve TOF oranının %75 derlenmesine kadar geçen süre kaydedildi. Hastalar arasında demografik yönden istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p>0.005). Hemodinamik veriler yönünden de gruplar arasındaki fark anlamlı değildi (p>0.05). Nöromüsküler parametreler açısından değerlendirildiğinde, etkinin başlama süresinde gruplar arasında anlamlı bir farklılık saptanmazken; nöromüsküler iletim süresine etki alfentanil grubunda remifentanil grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede uzamış olarak kaydedildi. Sonuç olarak remifentanil ile karşılaştırıldığında nöromüsküler etki süresi alfentanil ile uzatılmaktadır.

SUMMARY

We had compared the ability of equipotent concentrations of remifentanyl and alfentanyl to enhance the effect of non-depolarizing neuromuscular blocking drugs.

Fourteen ASA I and II patients of both sex, aged between 18-60 yr, were stratified in two opioid groups, to undergo remifentanyl (Group I; n=20) and alfentanyl groups (Group II; n=20) respectively. Within each group, patients were allocated

Yazışma adresi: Dr. Nimet ŞENOĞLU

Sütçü İmam Hastanesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon

Anabilim Dalı 46050 Kahramanmaraş

Tel : 0 344 221 23 37 GSM : 0 533 334 79 36

E-posta: nimetsenoglu@hotmail.com

randomly to one of two anaesthetic subgroups and induction achieved with 10 µg/kg atropine, 5 mg/kg thiopental and 1µg/kg remifentanyl (I: group) or 25 µg/kg alfentanil (II. Group). At the same time, we started the infusion of remifentanyl (0.25 µg/kg/min) in group I and alfentanil (1µg/kg/min) in group II and prepared neuromuscular monitorization on the other hand. We waited for 20 minutes as stabilization time and applied vecuronium finally. Patients were intubated when the maximum neuromuscular blockage was produced. "The duration time for the beginning of action", "the duration time for the clinical action", "the duration for the complete action", T₁ 50 and 75 % with TOF 75 % were recorded. Hemodynamic parameters were similar for the both groups (p>0.05). No significant difference was noticed with regard to patients characteristics and the the period of time until the beginning of action (p>0.005). Neuromuscular conducting time was prolonged significantly in the alfentanil group when compared with remifentanyl group (p<0.005). As conclusion, we found that the duration of neuromuscular action can be increased more with alfentanil when compared with remifentanyl.

GİRİŞ

Remifentanil son yıllarda kullanıma girmiş µ-reseptör agonisti olan ve nonspesifik esterazlarca yıkılan kısa etkili bir opioiddir. Remifentanil ile anestezi uygulamasında; birlikte kullanılan indüksiyon, inhalasyon ajanları ve total intravenöz anesteziye kullanılan hipnotikler gibi diğer ajanların dozlarının azaltılması gerektiği bildirilmektedir(1).

Çalışmamızda, remifentanilin indüksiyon ve idame dozlarını kullanarak; indüksiyonda kas gevşetici olarak verilen vekuronyum bromidin oluşturduğu nöromusküler blok üzerine etkilerinin olup olmadığını, rutin olarak kullandığımız başka bir kısa etki süreli opioid olan alfentanil ile karşılaştırarak araştırma planlandı. Amaç, böyle bir etkinin kanıtlanması durumunda; intübasyon amacıyla ve daha sonra idamede kullanılan kas gevşetici dozlarını yeniden gözden geçirmektir.

GEREÇ VE YÖNTEM

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi K.B.B. ile Plastik ve Rekonstrüktif Cerrahisi Ameliyathanelerinde, genel anestezi ve endotrakeal entübasyon uygulanarak ameliyata alınacak ASA I-II sınıfına dahil 18-60 yaş arasındaki 40 hasta rasgele olarak iki gruba ayrıldı. 20 hasta grup I (remifentanil), diğer 20 hasta grup II (alfentanil), olarak adlandırıldı.

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulunca onaylanmış bir protokole göre, çalışmaya katılan hastalardan "Gönüllü Olur Onayı" alındıktan sonra çalışma gerçekleştirildi. Mevcut patolojileri dışında kardiyak, renal, hepatik, metabolik bozuklukları, myasteniy veya myotoni gibi nöromusküler patolojileri

olanlar ve nöromusküler blokerlerle etkileşen ilaçları kullananlar (antiepileptikler, beta blokerler, kalsiyum kanal blokerleri, bazı antibiyotikler vb.), entübasyon güçlüğü olan hastalar, protokolde kullanılan ilaçlara bilinen allerjisi olan hastalar, ilaçların uygulanması sırasında toraks rijiditesi, belirgin hipotansiyon gözlenen hastalar çalışma kapsamından çıkarıldı.

Hastaların hiçbirine premedikasyon uygulanmadı. Preoperatif dönemde en az 8 saatlik bir açlık süresinin sonunda operasyon salonuna alınan hastalar EKG, noninvaziv kan basıncı, periferik oksijen saturasyonu, end-tidal CO₂ ölçümüne olanak sağlayan bir monitörle izlendi (Datex Ohmeda).

Tüm hastalara periferik damar yolu açıldıktan sonra, % 0.9 sodyum klorür infüzyonuna başlandı. Her iki gruba da genel anestezi indüksiyonu sırasında i.v. yoldan 10 µg/kg atropin, 5 mg/kg tiyopental sodyum ve I. gruba 1 µg/kg remifentanil, II. gruba 25 µg/kg alfentanil 60 saniyede verildi. Aynı anda I. gruba 0.25 µg/kg/dk' dan remifentanil, II. gruba 1 µg/kg/dk' dan alfentanil infüzyonuna başlandı. Eş zamanlı olarak diğer kolda, nöromusküler iletimin TOF-Guard (Biometer, Odense Denmark) ile monitörizasyonuna ilişkin hazırlıklar tamamlandı. Kirpik refleksi kaybolduktan sonra ulnar sinire yerleştirilen yüzey elektrotlarıyla (Bioflex özel Ag/AgCl elektrotları), her 13 saniyede bir TOF stimulusları uygulanmaya başlandı. Yanıt süresinin stabilize edilmesini sağlayan 20 dakikalık stabilizasyon süresinin sonunda 0.1 mg/kg vekuronyum verildi ve maksimal nöromusküler blokaj sağlandığında (seğirme yüksekliği %0-5 olduğunda) hastalar entübe edildi. Çalışma yaptığımız operasyonlarda, kas gevşemesi gerekmediğinden cerrahi veya başka bir neden ile gerekmedikçe ek

doz kas gevşeticisi yapılmadı, gerektiğinde ise, bu durum kaydedildi ve vaka çalışmadan çıkarıldı. Anestezi %50 O₂ ve %50 N₂O ve % 0.5-1.5 sevofluran ile idame edildi. Operasyon süresince end tidal CO₂ 35-40mmHg, aksiller ısı $\geq 35.5^{\circ}\text{C}$ 'de tutuldu. Cerrahi işlem tamamlandıktan sonra opioid ve inhalasyon ajanları kesilerek spontan solunumun dönmesi ile hastalar ekstübe edildi. Ayrıca her iki gruba da postoperatif analjezi amacıyla operasyon bitiminden yaklaşık yarım saat önce 75 mg diklofenak potasyum uygulandı.

İndüksiyon öncesinde, indüksiyondan sonra ve operasyon süresince 5 dakikada bir hemodinamik veriler, end-tidal CO₂, el ısı, spO₂, % olarak inspire edilen sevofluran konsantrasyonu kaydedildi.

Hastanın derlenme özelliklerine bakılarak; operasyonun bitişiyle birlikte opioid infüzyonu kesildikten sonra; spontan solunumun dönme süresi, ekstübasyon süresi, göz açma süresi ve kooperasyon süresi kaydedildi.

Nöromusküler iletimin değerlendirilmesi amacıyla; vekuronyum enjeksiyonunun tamamlanmasından sonra; etkinin başlama süresi, T1 %5 derlenme, T1 %25 derlenme, T1 %50 derlenme, T1 %75 derlenme, T1 %95 derlenme, TOF % 25, TOF %50, TOF %75 değerleri ölçüldü.

Vekuronyum enjeksiyonunun tamamlanmasından %100 blok oluşuncaya kadar geçen süre olan "Etkinin Başlama Süresi", etkinin başlamasından T1 %25 derlenmesine kadar geçen süre "Klinik Etki Süresi", enjeksiyonun tamamlanmasından T1 %95 derlenmesine kadar geçen süre "Total Etki Süresi", T1 yanıtının %25 derlenmesinden %75 derlenmesine kadar geçen süre "Derlenme İndeksi", olarak ölçüldü.

Çalışmamızdan elde edilen veriler Ege Üniversitesi Bilgisayar Araştırma ve Uygulama Merkezi'nde; demografik veriler Fisher exact test ve t-testi, hemodinamik veriler Repeated Measures ANOVA ve Bonferroni Testi ile değerlendirildi. P<0.05 istatistiksel açıdan anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Yaş, cinsiyet gibi demografik veriler ile operasyon süreleri yönünden iki grup arasında anlamlı bir fark bulunmadı (p>0.05) (Tablo I).

Tablo 1. Her iki gruptaki hastalara ait yaş ve operasyon süresi ortalamaları ile cinsiyet dağılımları.

	Remifentanil (n=20)	Alfentanil (n=20)
Yaş (yıl)	27.15±1.89	31.26±12.92
Cinsiyet (K/E)	9/11	10/10
Operasyon Süresi (dk)	160.50±50.60	168.75±54.67

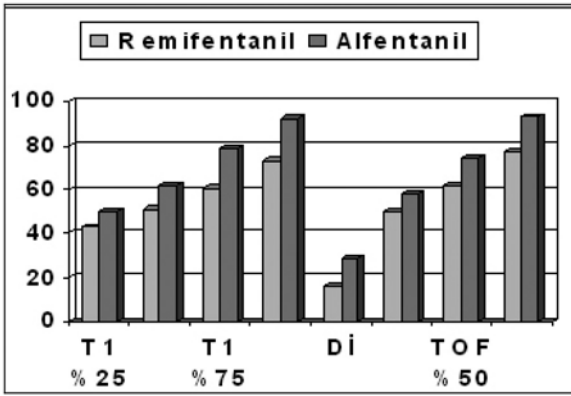
Vekuronyum enjeksiyonunun tamamlanmasından %100 blok oluşmasına kadar geçen süre olarak tanımlanan "Etkinin Başlama Süresi" (EBS) açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı (p>0.05).

Vekuronyum enjeksiyonunun tamamlanmasından, T1 yanıtının %25 derlenmesine kadar geçen süre olarak tanımlanan "Klinik Etki Süresi" alfentanil grubunda remifentanil grubuna göre anlamlı derecede uzadı (p<0.05).

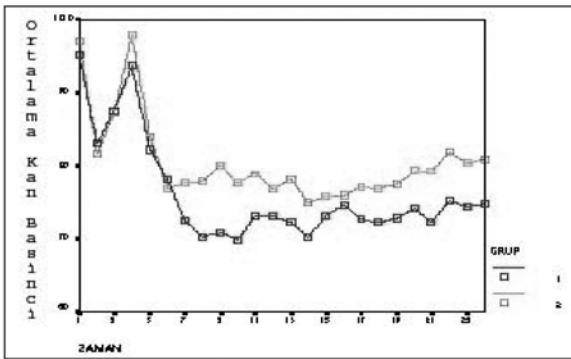
Vekuronyum enjeksiyonunun tamamlanmasından, T1 yanıtının %50 derlenmesine kadar geçen süre, T1 yanıtının %75 derlenmesine kadar geçen süre, T1 yanıtının %90 derlenmesine kadar geçen süre "Total Etki Süresi", T1 yanıtının %25 derlenmesinden %75 derlenmesine kadar geçen süre "Derlenme İndeksi" süreleri değerlendirildiğinde bu sürelerin tümü yönünden gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı (p<0.05). Bu süreler alfentanil grubunda anlamlı derecede daha uzundu.

Tablo 2. Remifentanil ve alfentanil gruplarında vekuronyumun Nöromusküler Etkileri (p<0.05)

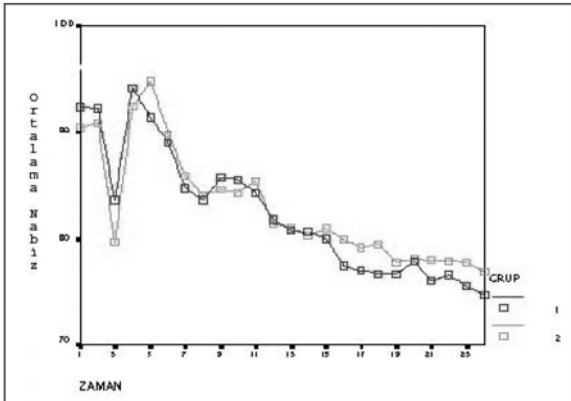
	Remifentanil Grubu (n=20)	Alfentanil Grubu (n=20)
Etkinin Başlama Süresi (sn)	102.00±13.42	108.35±16.54
T1 %25 Derlenme (dk)	43.35±7.97	50.45±9.97*
T1 %50 Derlenme (dk)	51.55±10.93	62.50±13.43*
T1 %75 Derlenme (dk)	61.00±12.57	79.00±18.58*
T1 %95 Derlenme (total etki süresi)	73.75±19.64	92.30±21.19*
TOF %25 Derlenme (dk)	50.35±9.57	58.85±12.12*
TOF %50 Derlenme (dk)	62.25±13.13	74.95±19.04*
TOF %75 Derlenme (dk)	77.00±16.54	93.50±24.61*
Derlenme İndeksi (DI)	16.95±5.71	29.65±10.51*



Grafik 1: Derlenme özelliklerinin grafiksel görünümü.



Grafik 2. Peroperatif ortalama kan basıncı (MAB) değerleri (Grup I: remifentanil ve Grup II: alfentanil)



Grafik 3. Peroperatif ortalama kalp atım hızı değerleri (Grup I: remifentanil ve Grup II: alfentanil).

TOF oranının %25 derlenmesine kadar geçen süre, TOF oranının %50 derlenmesine kadar geçen ve TOF oranının %75 derlenmesine kadar geçen süreler yönünden gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p < 0.05$) (Tablo II, Grafik 1).

Remifentanil ve alfentanil gruplarında induksiyon öncesi, induksiyon sonrası ve operasyon boyunca her 5 dakikada bir ölçülen hemodinamik veriler (nabız, sistolik-diyastolik-ortalama arter basınçları) açısından istatistiksel olarak zamanlar arası fark anlamlı ($p < 0.05$) iken gruplar arasındaki fark anlamsız olarak ($p > 0.05$) bulundu (Grafik 2, 3).

Operasyonun bitiminden itibaren opioid infüzyonunun kesilmesiyle spontan solunumun başlamasına kadar geçen süre, spontan göz açma süresi, kooperasyona girme süreleri yönünden sonuçlar değerlendirildiğinde alfentanil grubunda daha uzun olduğu gözlenmekle beraber bu süreler istatistiksel olarak anlamsız bulundu. ($p > 0.05$), (Tablo III).

Tablo 3. Remifentanil ve alfentanil gruplarında opioid infüzyonu kesildikten sonra spontan solunumun başlaması, spontan göz açma ve kooperasyona girme süreleri

	Remifentanil grubu (Grup I, n=20)	Alfentanil Grubu (Grup II, n=20)
Spontan Solunum Süresi (dk)	6.90±3.57	8.95±3.14
Spontan Göz Açma Süresi (dk)	9.65±3.88	11.80±3.69
Kooperasyon Süresi (dk)	10.35±4.12	12.70±3.61

Çalışmaya katılan 40 hasta dışında remifentanil grubunda çalışmaya alınan bir hastada induksiyon sonrası derin hipotansiyon nedeniyle remifentanil infüzyonu kesilerek hasta çalışmadan çıkarıldı. Alfentanil grubundaki bir hastada induksiyondan sonra alfentanil infüzyonu devam etmekteyken 10. dakikada toraks rijiditesi nedeniyle süksinilkolin kullanılarak acil intübasyon yapıldı ve bu vaka da çalışmadan çıkarıldı. Alfentanil grubundan bir hastada 100 dakikalık operasyonu takiben spontan solunum 10. dakikada dönmüş, 12. dakikada kooperasyon ve göz açma gerçekleşmişti. Ancak hastada spontan solunum hala yetersiz olarak değerlendirilerek 0.08 mg nalokson uygulandı. Çalışmaya katılan diğer hastaların hiçbirinde peroperatif ve postoperatif dönemde anesteziye ilişkin problem yaşanmadı.

TARTIŞMA

Anestetik maddelerin nöromusküler blokerler üzerine etkisi olup olmadığı eskiden beri araş-

tırma konusu olmuş; çeşitli anesteziğin ve nöromusküler bloker ajanların kullanıma girmesiyle birlikte bu ilaçların birbirleriyle etkileşimi üzerine çeşitli araştırmalar yapılmıştır. Bu konuda en sık volatıl anesteziğin etkisi üzerinde durulmuş ve pek çok çalışmada çeşitli inhalasyon ajanlarının değişik oranlarda ve çeşitli mekanizmalarla nöromusküler bloğu arttırdığı sonucuna varılmıştır (2).

Sinir kas iletiminin monitörizasyonu, uygun ilaç seçimi ve bilinçsiz doz ayarlamalarının önlenmesi açısından anestezi uygulamalarında önem taşımaktadır. Çalışmamızda nöromusküler blok monitörizasyonu amacıyla TOF-GUARD (Organon-Teknika, Biometer, Odense, Denmark) ile akselerometrik yöntem kullanılmıştır. McCoy ve arkadaşlarının bir çalışmada, kas gevşetici enjeksiyonundan önceki kontrol uyarılarının süresi 1 dakikadan 20 dakikaya uzatıldığında, yaklaşık 100 saniye olan etki başlangıç süreleri yaklaşık 240 saniyeye çıkmıştır. Buna bağlı olarak, kullanılan kas gevşeticiye göre, kontrol uyarısı 20 dakika yerine 1 dakika sürdüğünde, etki süreleri de 5 dakika (mivakuryum) ile 20 dakika (vekuronyum) kısalmış olarak kaydedilmiştir (3). Sürekli supramaksimal bir uyarının başlangıcında, 20 dk boyunca, kasın kontraksiyon kuvvetinde başlangıç değerine göre yaklaşık % 30'luk bir artış olur. Kas kuvvetindeki bu artışın çok büyük bir bölümü, uyarının ilk 10 dakikasında gerçekleşir. Kayıt birimi kalibre edilmeden önce, kas kuvvetinin kararlı hale gelmesi beklenmelidir. Bunun için en az, 10 dakikalık sürekli bir yanıt dönemi gerekir. Bazı araştırmacılar aynı şekilde 15-20 dakikalık stabilizasyon süreleri önermektedir (4). Kas gevşetici bu dönemden önce verilecek olursa, kas gevşeticinin enjekte edilmesinden sonra da sürekli olan amplitüd artışı, etkinin başlama süresinin olduğundan uzun, etki süresinin de olduğundan kısa değerlendirilmesi şeklinde bir yanılgıya yol açacaktır.

Çalışmamızda, nöromusküler monitörizasyon ve anestezi indüksiyonu sağlandıktan sonra, optimum stabilizasyon süresi olarak belirtilen, 20 dakikalık bir süre için beklenilmiş ve kas gevşetici bu sürenin sonunda uygulanmıştır.

Kas gevşetici enjeksiyonundan sonra uyarı yanıtının %95 derlenmesine kadar geçen süre olarak tanımlanan "etkinin başlama süresi" çalışmamız so-

nucunda remifentanil grubunda 102.00 ± 13.4 sn iken alfentanil grubunda 108.35 ± 16.54 sn olarak bulunmuştur. İstatistiksel olarak anlamlı olmayan bu sonuç bu iki grup arasında kas sinir kavşağında etkinin başlama süresi açısından bir fark olmadığını göstermektedir.

Çalışmamızda "Total etki süresi", "klinik etki süresi", "derlenme indeksi" ile TOF %25, TOF %50 ve TOF %75 değerleri açısından değerlendirildiğinde alfentanil grubunda ölçülen değerler remifentanil grubuna göre anlamlı derecede uzun olarak kaydedilmiştir. Bu alfentanil grubunda kas gevşetici etki süresinin uzadığını göstermektedir. Sinir-kas iletimini hangi nedenle uzattığına dair bir neden sonuç ilişkisi kuramamıza rağmen kas-sinir kavşağındaki iletiyi etkileyebilecek faktörlere baktığımızda; gruplar arasında kas kan akımının azalmasına neden olabilecek peroperatif hipotansiyon oluşumu yönünden farklılık yoktu ($p > 0.05$). Alfentanil ve remifentanilin farmakokinetik ve farmakodinamik özellikleri incelendiğinde aralarındaki en önemli fark; remifentanilin uzayan infüzyonlarından sonra, dokularda nonspesifik esterazlarla inaktif metabolitlere dönüşmesi sonucunda birikici etkisi olmazken, etki süresi kısa olan ve infüzyonla kullanılan alfentanilin infüzyon süresine bağlı olarak recovery süresinde uzama olduğundan bahsedilmektedir.

Remifentanilin klirensi 40-60 ml/dk/kg iken, alfentanil için bu değer 3-8 ml/dk/kg'dır (5). Solunum depresyonundan geri dönüşü araştıran bir çalışmada remifentanilin opioid etkisinin hızla sonlandığı gösterilmiştir. Monk T.G. ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada yaklaşık eşdeğer remifentanil ve alfentanil infüzyonu kesildikten 5 dakika sonra nalokson gereksinimi, alfentanil grubunda daha yüksek bulunmuştur (6). Bizim de vakalarımızdan alfentanil grubundan bir olguda 15. dakikada solunumun derinliğinin yeterli olmaması nedeniyle, nalokson ihtiyacı doğmuştur.

Norman J ve arkadaşları; yeterli anestezi derinliğini sağlayabilecek anestetik ilaç kombinasyonu, opioid ve hipokapni desteği ile kas gevşemesinde karşılaşılabilecek sorunların aşılabileceğini bildirmiştir. (2). Opioid ajanlar, dengeli anestezide intübasyona ve peroperatif ağrıya sempatik yanıtı baskılamak ve postoperatif analjezi sağlamak amacıyla kullanılır. Son yıllarda

kullanıma giren remifentanil nonspesifik esterazlarca yıkılan kısa etkili bir opioiddir. Remifentanil ile anestezi uygulamasında, birlikte kullanılan inhalasyon ajanları, indüksiyon ajanları ve total intravenöz anestezide kullanılan diğer hipnotikler gibi bazı ajanların dozlarının azaltılması gerektiği bildirilmektedir (1). Alfentanil ise yağda az çözünen etkisi çabuk ve kısa süreli olan sık kullandığımız diğer bir opioiddir. Remifentanil, korteks duyarlı yarı ömrü infüzyon süresinden bağımsız olarak 3-6 dk ve terminal eliminasyon yarı ömrü 10-20 dk olan, bu özelliği nedeni ile diğer opioidlere göre avantaja sahip kısa etkili bir ajandır. Son zamanlara kadar alfentanil uygun kısa etkili ajan olarak kabul edilmekteydi, ancak klinik çalışmalar, remifentanilin intraoperatif analjezi ve hızlı derlenme sağlaması yönünden alfentanilden daha etkili olduğunu göstermiştir (7). Biz de çalışmamızda bu iki opioidin nöromusküler blok süresine etkilerini karşılaştırdık.

Anestezide kullanılan en kısa etki süreli opioid alfentanil iken, daha kısa etki süreli remifentanilin kullanıma girmesi ile birlikte bu iki ilacın peroperatif hemodinami ve postoperatif anestezi derlenmesi üzerine etkileri ile ilgili pek çok çalışma yapılmıştır. Schüttler ve arkadaşlarının (8); abdominal cerrahi sırasında remifentanil ve alfentanilin peroperatif hemodinami ve postoperatif dönemde spontan solunumun dönmesi, sözlü komutlara yanıt, ekstübasyon süreleri değerlendirme amacıyla yaptıkları çalışmada, opioidler bizim indüksiyon ve idame dozlarımıza benzer dozlarda kullanılmıştır. Ancak farklı olarak, idame oksijen içinde %66 N₂O ve %0.5 isofloran ve propofol infüzyonu ile sağlanmış, ek olarak intübasyondan sonra opioid infüzyonları yarı doza düşürülmüştür. Çalışmanın sonucunda remifentanil ile peroperatif hipotansiyon, bradikardi istatistiksel olarak anlamlı oranda belirgin iken, postoperatif dönemde spontan solunumun dönmesi, sözlü komutlara yanıt ve ekstübasyon süreleri açısından anlamlı bir fark bulunmamıştır.

Cartwright ve arkadaşları (7), yirmi yaş dış çekimi yada variköz venlere yönelik cerrahi girişimlerde, oksijende %0.8'lik izofluran içeren dengeli anestezi tekniğinde remifentanil ve alfentanilin kullanımlarını karşılaştırmışlardır. Araştırmacılar bizim kullandığımız dozlardan farklı olarak alfentanil infüzyonunu 0.5 mcg/kg/dk olacak şekilde uygulamışlar ve sonuçta remifentanil ile anestezinin daha derin olduğu ve postoperatif spontan

solunum, sözlü uyarılara yanıt ve ekstübasyon süreleri açısından fark bulunmamıştır. Ancak cerrahiden sonraki 30 ve 90 dakika sonrasında psikomotor ve psikometrik fonksiyonların geri dönüşü açısından remifentanil grubunda recovery daha iyi olarak değerlendirilmiştir. Remifentanil grubunda, daha yüksek insidanda, intraoperatif hipotansiyon ve postoperatif titreme kaydedilmiştir.

Bizim çalışmamızda hemodinamik veriler değerlendirildiğinde alfentanil ve remifentanil gruplarının her ikisinde de indüksiyon öncesi ile indüksiyon sonrası ortalama arter basıncı değerlerinde anlamlı bir düşme gözlenmiştir. Ancak periyodlar arası fark anlamlı iken, peroperatif hipotansiyon remifentanil grubunda alfentanil grubundan daha yüksek olarak kaydedilmiş ancak gruplar arası fark istatistiksel olarak anlamsız bulunmuştur.

Anthony L. ve arkadaşlarının yaptığı bir diğer çalışmada, alfentanil ve remifentanilin indüksiyondaki dozları bizim kullandığımız dozun iki katı olarak kullanılmış, idamede alfentanil dozu yarıya indirilmiştir. Çalışma sonucunda alfentanil grubunda spontan solunumun başlaması, ekstübasyon, verbal yanıt süreleri istatistiksel olarak anlamlı derecede uzun bulunmuştur (9).

Bizim çalışmamızdaki derlenme özellikleri açısından; spontan solunumun başlaması, kooperasyona girme ve ekstübasyon süreleri karşılaştırıldığında sonuçlar alfentanil grubunda daha yüksek olmakla beraber bunlar istatistiksel açıdan anlamsızdır (p>0.05).

Remifentanil ve alfentanilin genel özelliklerini karşılaştıran bir çalışmada toraks rijiditesi insidansı remifentanil grubunda % 8 iken, alfentanil grubunda % 5 olarak kaydedilmiştir (10). Bizim çalışmamızda da alfentanil grubunda bir vakada infüzyona başladıktan sonraki 10. dakika içinde toraks rijiditesi gelişmiş ve süksinilkolin ile acil intübasyon uygulanarak vaka çalışmadan çıkarılmıştır.

Çalışmamızda kaydettiğimiz veriler sonucunda nöromusküler kavşakta remifentanil ve alfentanilin etki süreleri karşılaştırıldığında etkinin başlama süresi açısından gruplar arasında fark yok iken derlenme özellikleri değerlendirildiğinde alfentanil infüzyonları sırasında vekuronyumun nöromusküler kavşaktaki etki süresinin uzadığı sonucuna varılmıştır. Bu-

nun yanında peroperatif hemodinamik değerler ve postoperatif derlenme özellikleri açısından da gruplar arasındaki fark anlamsızdır.

SONUÇ

“Klinik Etki Süresi”, “Total Etki Süresi”, ve TOF %25, TOF %50, TOF %75 derlenme süreleri yönünden alfentanil grubunda remifentanil grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar saptadığımız çalışmamızda alfentanilin vekuryumunun etki gücünü ve nöromusküler blok süresini arttırdığını, bunun yanında etkinin başlama süresi açısından gruplar arasında fark olmadığını saptadık. Peroperatif hemodinamik değerler ve postoperatif derlenme özellikleri açısından da gruplar arasında anlamlı fark bulunamamıştır.

Opioidlerle nöromusküler blokerlerin kas sinir iletimi üzerine etkileşimine dair herhangi bir çalışmaya rastlamamış olmamıza rağmen, alfentanil ile nöromusküler iletimin remifentanil grubuna göre daha uzamış olması daha geniş serili yeni çalışmalara ihtiyaç duyulduğunu göstermektedir.

KAYNAKLAR

1. Reves JG. Educational considerations for the clinical introduction and use of remifentanil. *Anesth Analg* 1999; 89:4-6.
2. Norman J. Assessing paralysis. *Br J Anaesth* 1999; 82: 321-2.
3. Bevan DR: Monitoring and reversal of neuromuscular block. *Am J Health Syst Pharm* 1999; 56 (11 Suppl 1): 10-13.
4. Jones RM, Pearce AC, Williams JP.: Recovery characteristics following antagonism of atracurium with neostigmine or edrophonium. *Br J Anaesth* 1984; 56: 453-457.
5. Egan TD, Lemmens HJM, Fiset P. The pharmacokinetics of the new short acting opioid remifentanil in healthy adult male volunteers. *Anesthesiology* 1993; 79: 881-92.
6. Monk TG., Batenhorst R.L., Folger WH. A comparison of remifentanil and alfentanil during nitrous-narcotic anaesthesia. *Anesth. Analg* (abstract) 1994; 78: 293.
7. Cartwright DP, Jansen JP, Kvalsvik O, Meeke R. A randomised blinded comparison of remifentanil and alfentanil during anaesthesia for outpatient surgery. *Anesth. Analg* 1997; 85: 1014-9
8. Schütter J, Albrecht S, Brevik H, et al. A comparison of remifentanil and alfentanil in patients undergoing major abdominal surgery. *Anaesthesia* 1997; 52: 307-17.
9. Anthony L, Said S, Phyllis Steer. Remifentanil versus alfentanil in a balanced anesthetic technique for total abdominal hysterectomy. *Journal of Clinical Anaesthesia* 1997; 9: 532-41.
10. Thompson JP, Rowbotham DJ. Remifentanil an opioid for the 21 st century. *British Journal Anaesthesia* 1996; 76:341.

Ahmet YILDIRIM
Ahmet IŞIK

Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi
Romatoloji Anabilim Dalı, Elazığ

ROMATOİD ARTRITTE İNSÜLİN-LİKE GROWTH FAKTÖR-1 VE İNSÜLİN-LİKE GROWTH FAKTÖR BİNDİNG PROTEİN-3 DÜZEYLERİNİN SİTOKİNLERLE İLİŞKİLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Evaluation of the Relation Between Insulin-Like Growth Factor-1 and Insulin-Like Growth Factor Binding Protein-3 Levels and Cytokines in Rheumatoid Arthritis

Anahtar Sözcükler:

IGF-1, IGFBP-3, Romatoid artrit

ÖZET

Genel bilgiler

İnsülin-like growth faktör-1 (IGF-1) ve insülin-like growth faktör binding proteini-3 (IGFBP-3), kollagen sentezinde önemlidirler. İnflamatuar hastalıklarda proinflamatuar sitokinler nedeniyle IGF-1 ve IGFBP-3 düzeylerinde değişiklikler bildirilmektedir. Önemli rolleri nedeniyle günümüzde de bu konuda çalışmalar devam etmektedir.

Gereç ve Yöntem

Çalışmaya 28 Romatoid artrit (RA) olgusu ile kontrol grubu olarak yaş ve cinsiyetleri uyumlu 12 sağlıklı gönüllü alındı. Hasta ve kontrol gruplarındaki olgularda eritrosit sedimentasyon hızı (ESH), C-reaktif protein (CRP), tümör nekroz faktör alfa (TNF- α), interlökin-6 (IL-6), interlökin-8 (IL-8), growth hormon (GH), IGF-1, IGFBP-3, insülin ve C-peptid düzeyleri ölçüldü. İstatistiksel değerlendirmelerde Minitab 14 programı kullanıldı.

Bulgular

RA ve sağlıklı kontrol grubu arasında GH düzeylerinde farklılık bulunmadı. RA grubunda IGF-1 düzeyinde azalma ($p<0.05$) gözlemlendi. IGFBP-3 düzeyinde değişiklik bulunmadı. RA grubunda IGF-1 ve IGFBP-3 düzeyleri ile akut faz yanıtı, TNF- α , IL-6 ve IL-8 arasında anlamlı korelasyon saptanmadı.

Sonuç

RA'te IGF-1 düzeyinde azalma, RA patogenezindeki faktörlerden birisi olarak rol oynayabilir. Ancak çalışmamızda bu değişiklikler sitokin düzeyleriyle açıklanamamıştır. IGF-1 düzeyinin azalmasında, sitokinler dışında başka faktörlerin de etkisi olasıdır. Sonuçta, IGF-1 ve IGFBP-3 konusunda daha büyük olgu serileri üzerinde, çok merkezli, kontrollü prospektif çalışmaların devamının gerektiği düşünülmüştür.

Yazışma adresi: Dr. Ahmet YILDIRIM
Yahya Kemal Cd. Üniversite Mah. DSİ Karşısı
Erkuş Apt. No:618, Elazığ
Gsm: 0 544 490 08 15
E-mail: ahmetyld@hotmail.com

SUMMARY

Background information

Insulin-like growth factor-1 (IGF-1) and insulin-like growth factor binding protein-3 (IGFBP-3) are important in collagen synthesis. Changes in IGF-1 and IGFBP-3 levels have been reported in inflammatory diseases due to proinflammatory cytokines. Studies on this topic still continue at present due to their important roles.

Material and method

The study included 28 RA cases and 12 age- and sex-matched healthy volunteers as the control group. Erythrocyte sedimentation rate (ESR), C-reactive protein (CRP), tumor necrosis factor alpha (TNF- α), interleukin-6 (IL-6) and interleukin-8 (IL-8), growth hormone (GH), IGF-1, IGFBP-3, insulin and C-peptide levels were measured in the cases constituting the patient and control groups. Minitab 14 software was used in statistical evaluations.

Results

No difference was found between GH levels of the RA and healthy control groups. There was a decrease in IGF-1 level in the RA group ($p<0,05$), but there was no change in IGFBP-3. No significant correlation was established between IGF-1 and IGFBP-3, and acute phase reactants TNF- α , IL-6 and IL-8.

Conclusion

The decrease in IGF-1 level in RA may be a factor in RA pathogenesis. However, these changes could not be explained by cytokine levels in our study. Factors other than cytokines may be playing a role in the decrease in IGF-1 level. In conclusion, it is believed that multi-centered, controlled and prospective studies including larger case series are needed about IGF-1 and IGFBP-3.

Key Words:

IGF-1, IGFBP-3,
Rheumatoid arthritis

GİRİŞ

Romatoid artrit (RA) etyolojisi bilinmeyen, kronik, sistemik ve inflamatuvar bir romatizmal hastalıktır. Genetik, hormonal ve enfeksiyöz etkenlerin etyopatogeneizde rol oynadığı ileri sürülmektedir. Prevalansı % 0.5-1 arasında değişmektedir. HLA DR4 pozitif bireylerde daha sık görülür (1).

İnflamatuvar hastalıklarda tümör nekroz faktör-alfa (TNF- α), interlökin-6 (IL-6) ve interlökin (IL-8) gibi proinflamatuvar sitokinlerin salınımında artış olmaktadır. Başlangıçta immün sistemi güçlendirerek konakçıyı korumaya yönelik bu mekanizma, olayın uzun sürmesi durumunda zararlı etkiye dönüşmektedir (2). Bu sitokinler İnsülin-like growth faktör-1 (IGF-1) ve insülin-like growth faktör binding protein-3 (IGFBP-3) düzeylerinde değişikliklere neden olabilirler (3).

IGF-1 growth hormon (GH)'a benzer etki gösterir ve daha çok kemik kaynaklıdır. Preosteoblastlardan kollagen sentezini artırır. Kemik gelişimi yanında immün sistem ve inflamasyon üzerinde önemli etkileri vardır. IGF-1 altı çeşit taşıyıcı proteinle

taşınmasına karşın, en çok ana taşıyıcı protein olan IGFBP-3 ile taşınır. IGF-1 düzeyinin düşüklüğü yetersiz osteoblastik fonksiyonu gösterir (4).

Romatizmal hastalıklarda IGF-1 ve IGFBP-3 düzeylerinde değişiklikler olduğu bildirilmiştir (4,5). RA'te IGF-1 düzeylerinin azaldığı belirtilmesine karşın, IGF-1 ve IGFBP-3 düzeyleri ve sitokinlerle ilişkileri konusunda henüz görüş birliği oluşmamıştır (5,6). Bu nedenle günümüzde de konuya ilişkin çalışmalar devam etmektedir (7).

Bu çalışmanın amacı, RA'te IGF-1 ve IGFBP-3 düzeyleri ve sitokinlerle olan ilişkilerini araştırmak, böylece patogeneze konusundaki bilgilere katkıda bulunmaktır.

GEREÇ ve YÖNTEM

Hastaların belirlenmesi

Bu çalışmaya, Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Romatoloji Bilim Dalı polikliniğine başvuran 28 RA olgusu ile kontrol grubu olarak yaş

ve cinsiyetleri uyumlu 12 sağlıklı gönüllü alındı. RA olgularının belirlenmesinde Uluslararası RA Tanı Kriterleri kullanıldı (8). Çalışmaya alınan tüm bireylerin anamnezleri alındı ve fizik bakıları yapıldı. Klinik ve laboratuvar olarak tiroid ve karaciğer hastalığı, böbrek yetmezliği, enfeksiyon, malignite, sistemik hastalık öyküsü bulunanlar ve majör cerrahi geçirmiş olanlar çalışmaya alınmadı. Olgular çalışma konusunda bilgilendirildi ve Helsinki Etik Standartları'na uyuldu.

Sample Preperation and Analysis Methods

Olguların, 12 saat açlık sonrası, sabah 08:00-9:00 saatleri arasında uygun tüplere kanları alındı ve 3000 rpm 5 dk süreyle santrifüj uygulandı. Hemolizli örnekler çalışmaya alınmadı.

Eritrosit sedimentasyon hızı (ESH) (mm/h) Westergreen yöntemiyle, C-reaktif protein (CRP) (mg/L) ise immunoturbidimetrik yöntemle çalışıldı (Schioparelli Biosystems, Netherlands). TNF- α (pg/ml), IL-6 (pg/ml) ve IL-8 (pg/ml) düzeyleri enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) yöntemiyle saptandı (Medgenix, Biosource International, Camarilla, USA).

GH (ng/ml), IGF-1 (ng/ml), IGFBP-3 (μ g/ml), insülin (μ IU/ml) ve C-peptid (ng/ml) düzeyleri radioimmunoassay (RIA) yöntemiyle belirlendi (WasteLiner M $\text{\textcircled{R}}$ Kits, Automated Quantitative Immunoassay Analyser, Japan).

İstatistiksel Değerlendirme

Sonuçların değerlendirilmesinde Minitab 14 istatistik programı kullanıldı. RA grubu ve sağlıklı kontrol grubu arasındaki karşılaştırmalarda Mann-Whitney U testi kullanıldı ve $p < 0.05$ düzeyi anlamlı kabul edildi. Korelasyon için Pearson analizi kullanıldı ve $r < 0.25$ "anlamsız korelasyon", $r = 0.25-0.50$ "zayıf-orta korelasyon", $r = 0.50-0.75$ "iyi korelasyon" ve $r > 0.75$ "çok iyi korelasyon" olarak değerlendirildi.

BULGULAR

RA hasta grubu, ortalama yaşı 47.4 ± 10.8 (24-72) yıl ve ortalama hastalık yaşı 1-13 yıl olan

20 kadın, 8 erkekten; sağlıklı kontrol grubu ise ortalama yaşı 45.8 ± 4.53 (38-51) yıl olan 9 kadın, 3 erkekten oluşturuldu. RA grubundaki 13 olgu yeni tanı, 15 olgu ise eskiden tanı almıştı. RA grubu ve kontrol grubuna ilişkin laboratuvar verileri Tablo 1'de sunulmuştur.

Tablo 1. RA grubu ve sağlıklı kontrol grubu laboratuvar verileri

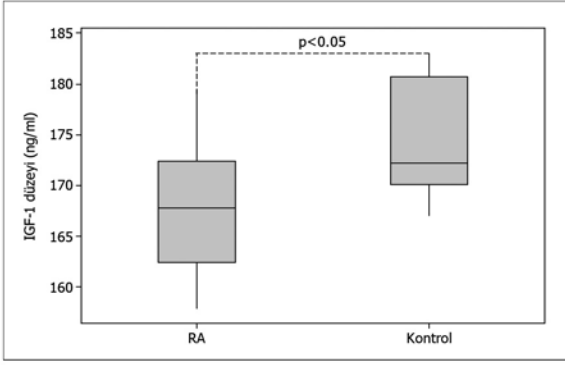
	RA grubu n=28	Sağlıklı kontrol grubu n=12
ESH (mm/h)	52.6 ± 20.9	12.4 ± 4.38
CRP (mg/L)	35.5 ± 35.5	3.67 ± 1.19
TNF- α (pg/ml)	17.6 ± 5.96	8.1 ± 0.21
IL-6 (pg/ml)	26.8 ± 5.33	1.10 ± 0.13
IL-8 (pg/ml)	41.8 ± 3.59	26.7 ± 1.29
GH (ng/ml)	1.52 ± 1.41	1.56 ± 1.28
IGF-1 (ng/ml)	167.8 ± 6.40 a	175.1 ± 5.7
IGFBP-3 (μ g/ml)	3.93 ± 0.65	3.51 ± 0.49
İnsülin (μ IU/ml)	12.7 ± 9.34	8.1 ± 3.1
C-peptid (ng/ml)	3.37 ± 1.68	2.49 ± 0.78

IGF-1: İnsulin-like growth faktör-1; IGFBP-3: İnsulin-like growth faktör binding protein-3; CRP:C-reaktif protein;

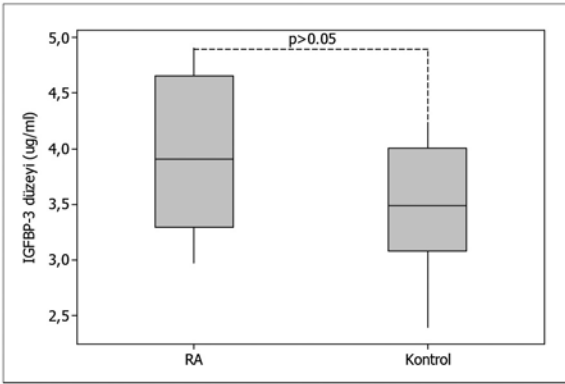
TNF- α :Tümör nekroz faktör alfa; IL-6:İnterlökin-6; IL-8:İnterlökin-8

a: $p < 0.05$ (sağlıklı kontrol grubuna göre)

RA ve sağlıklı kontrol grubu arasında GH düzeylerinde farklılık bulunmadı. RA grubunda IGF-1 düzeyinin (RA: 167.8 ± 6.40 , kontrol: 175.1 ± 5.7) azaldığı gözlemlendi ($p < 0.05$, Şekil 1). Ancak RA grubunda IGF-1 düzeyi ile akut faz yanıtları, TNF- α , IL-6 ve IL-8 arasında anlamlı korelasyon saptanmadı. RA grubunda IGFBP-3 düzeyi (RA: 3.93 ± 0.65 , kontrol: 3.51 ± 0.49) sağlıklı kontrol grubundan farklı bulunmadı (Şekil 2). Hasta grubunda IGFBP-3 düzeyi ile akut faz yanıtları, TNF- α , IL-6 ve IL-8 arasında anlamlı korelasyon saptanmadı. RA grubu insülin ve C-peptid düzeyleri ile sağlıklı kontrol grubu arasında farklılık görülmedi. Hasta grubundaki insülin ve C-peptid düzeyleri ile akut faz yanıtları, TNF- α , IL-6 ve IL-8 arasında anlamlı korelasyon bulunmadı.



Şekil 1. RA ve sağlıklı kontrol grubu IGF-1 düzeyleri



Şekil 2. RA ve sağlıklı kontrol grubu IGFBP-3 düzeyleri

TARTIŞMA

RA, juvenil kronik artrit (JKA), osteoartrit (OA), diffüz idiopatik iskeletal hiperosteoz (DISH) ve fibromyalji (FM) gibi çeşitli romatizmal hastalıklarda, IGF-1 ve IGFBP-3 düzey değişiklikleri gözlemlendiği birçok araştırmacı tarafından bildirilmektedir (4,5,9-11). GH'un kartilaj doku ve kemikler üzerindeki etkisi, IGF-1 ve IGFBP-3 ile düzenlenir (12). Proinflamatuvar sitokinlerin GH düzeyini artırdığı bilinmektedir. Ancak IGF-1 ve IGFBP-3 düzeylerinin GH artışına paralel değişmediği, nedeninin ise GH'un potansiyel etkisini kompanse etmek olabileceği belirtilmiştir (13).

RA'te IGF-1 ve IGFBP-3 düzey değişiklikleri proinflamatuvar sitokinlere bağlıdır. Sitokinlerin IGF-1 ve IGFBP-3 düzeylerini düşürdükleri ileri sürülmüştür (14). Çalışmamızda, IGF-1 düzeyinin azalması bu çalışmayla uyumlu, ancak değişmemiş bul-

duğumuz IGFBP-3 düzeyi uyumsuzdur. Bu durum, olgu sayıları, yaş, cinsiyet, etnik farklılık, ilaçlar ve laboratuvar yöntemlerinin farklılığından kaynaklanmış olabilir. Proinflamatuvar sitokinler kondrositlerden in vitro IGFBP-3 sentezini azaltırlar (3,15). Elhassan ve ark.(16) adjuvan artritlik rat modelinde, akut artritlik grupta GH ve IGF-1'in yükseldiğini, kronik artritlik grupta ise tekrar düşmeye başladıklarını saptamışlardır. De Benedetti ve ark. (17) ise kollajenle indüklenmiş artritte, IL-6 enjeksiyonu ile GH düzeyleri değişmeksizin IGF-1'in düştüğünü gözlemişlerdir. Bizim çalışmamızda da GH değişmeden IGF-1 düzeyi düşmüştür. RA'te egzersiz yoksuluğunun IGF-1 ve IGFBP-3 düşüklüğü nedeni olabileceği bildirilmiştir (18). Bu araştırmacılar, egzersiz kapasitesi azalmış ve katabolizmanın arttığı bilinen RA'te, IGF-1 ve IGFBP-3 düzeylerinin düştüğünü gözlemişlerdir. Ancak kontrol grubunda egzersiz azlığı nedeniyle anabolik durumun arttığını, kontrol grubunda IGF-1 ve IGFBP-3 düzeylerinin düşük olmasının şaşırtıcı olduğunu belirtmişlerdir. RA'te sitokin düzeyleri yüksek, kontrol grubunda normal olduğundan, düzey değişikliklerinin sitokinlerle açıklanamayacağını ve nedenin anlaşılmadığını bildirmişlerdir. RA'te çoğunlukla IGF-1 düzeyinde düşüş vurgulanmasına karşın, aksi yönde görüşler de vardır. Matsumoto ve ark.(6) aksine IGF-1'in yükseldiğini, proinflamatuvar sitokinlerin makrofajlardan IGF-1 üretimini artırdığını ve IGF-1 ile TNF- α arasında pozitif korelasyon olduğunu öne sürmüşlerdir.

JKA'te GH'un normal, ancak IGF-1'in azaldığı saptanmıştır (19). IL-6'nın, GH'un karaciğerden IGF-1 üretim yanıtını azalttığı, böylece GH'un kemik ve kaslarda etki göstermediği bildirilmiştir (20). Tsatsoulis ve ark.(21), JKA'te exojen verilen GH ile bunların arttığını ve tedavide kullanılabileceğini vurgulamaktadırlar. Cimaz ve ark.(22) JKA'te IGF-1 ve sedimentasyon düzeyleri arasında negatif korelasyon olduğunu, ancak CRP ile korelasyon bulunmayışının ilginç olduğunu belirtmişlerdir.

OA'te de IGF-1 düzeyi düşüktür. OA'teki IGF-1 düşüklüğü için iki hipotez ileri sürülmektedir. İlk olarak, OA'te kondrositlerin GH'a karşı IGF-1 üretim duyarlılığının azaldığı ve böylece IGF-1

sentezinin azaldığıdır; ikinci olarakta, gerçekte OA'te snovyal sıvı, kartilaj, snovyal membran ve subkondral kemikte IGF-1 seviyesinde artış vardır (23,24). Ancak, daha sonra hücrelerde IGF-1 situmulasyonuna yanıtta azalma oluşur (25). Bilinmeyen bir nedenle IGFBP-3'te artış olur ve IGF-1'i bağlayarak, gerçekte artmış IGF-1 seviyesi rölatif azalmış bulunur.

GH, REM uykusunun 4. döneminde salgılanır ve kasların korunmasını sağlar. (26) FM'de uyku bozuklukları nedeniyle GH salınımı azalır ve böylece IGF-1 azalır. GH enjeksiyonu ile ağırlı kas noktalarında kontrol grubuna göre iyileşme olduğu bildirilmektedir (27).

DISH'in obezite, hipertansiyon, koroner arter hastalığı ve diabetes mellitus gibi hastalıklarla birlikte olması, hormonal bir bozukluk olabileceğini düşündürmektedir. DISH'te kas ağrıları ve bel hareketlerindeki kısıtlanmanın, GH ve IGF-1 artışına bağlı olduğu ileri sürülmektedir. DISH'te intraeritrositer GH'un fazla olduğu ve eritrositer GH salınımının fazla olduğu belirlenmiştir; IGF-1 yüksekliği ise inatçı kemik egzozitolarına bağlanmıştır (28).

IGF-1 ve IGFBP-3 düzeylerinin yaş ile değişiklik gösterdiği, ileri yaşın IGF-1 ve IGFBP-3 düzeyini azalttığı vurgulanmıştır (29).

RA'te GH yüksekliğinin insülini artırdığı ve hipoglisemiye neden olduğu bildirilmektedir (30). Davies ve ark.(9) JKA'te IGF-1 ve IGFBP-3 düzeylerinin düşük, insülin düzeyinin ise yüksek olduğunu belirtmişlerdir. Sistemik lupus eritematoz (SLE)'da, GH'un arttığı, insülinin ise yalnızca iki olguda yükseldiği ve istatistiksel anlam oluşturmadığı bildirilmiştir (29). Bizim çalışmamızda insülin ve C-peptid düzeylerinde hafif yükselmeye karşın anlamlı değişiklik gözlenmemiştir. GH'un normal bulunması nedeniyle insülin ve C-peptid düzeylerinde önemli yükselme olmadığı düşünülmüştür.

Yeni tanı RA, IGF-1 ve IGFBP-3 düzeylerine ilaç etkisi beklenmezken, tedavi almakta olan olgularda ilaçların ölçüm düzeylerine etkisi kaçınılmazdır. Prednizolon alan RA olgularında başlangıçta yüksek olan GH düzeylerinin azaldığı bildirilmiştir (31). Diğer taraftan prednizolonla tedavi edilen RA grubu ile non-steroid antiinflamatuvar ilaç (NSAII) veya methotrexate alan gruplar arasında GH ve IGF-1

düzeylerinde anlamlı farklılık olmadığı belirtilmiştir (32,33,34). NSAII ile tedavi edilen DISH olgularında, başlangıçta yüksek olan GH düzeyinin düştüğü ve yüksek olan IGF-1'in tekrar normale döndüğü gözlenmiştir (28).

RA'te IGF-1 düzeyinde azalma, RA patogenezindeki faktörlerden birisi olarak rol oynayabilir. Ancak çalışmamızda bu değişiklikler sitokin düzeyleriyle açıklanamamıştır. IGF-1 düzeyinin azalmasında, sitokinler dışında başka faktörlerin de etkisi olasıdır. Sonuçta, IGF-1 ve IGFBP-3 konusunda daha büyük olgu serileri üzerinde, çok merkezli, kontrollü prospektif çalışmaların devamının gerektiği düşünülmüştür.

KAYNAKLAR

1. Riemsma RP, Taal E, Kirwan JR, Rasker JJ. Systematic review of rheumatoid arthritis patient education. *Arthritis Rheum* 2004 Dec 15; 51 (6): 1045-59
2. Papanicolaou DA, Wilder RL, Manolagas SC, Chrousos GP. The pathophysiologic roles of interleukin-6 in human disease. *Ann Intern Med* 1998 Jan 15; 128 (2): 127-37.
3. Neidel J, Schulze M, Sova L. Insulin-like growth factor I accelerates recovery of articular cartilage proteoglycan synthesis in culture after inhibition by interleukin 1. *Arch Orthop Trauma Surg.* 1994; 114 (1): 43-8.
4. Denko CW, Boja B, Moskowitz RW. Growth factors, insulin-like growth factor-1 and growth hormone, in synovial fluid and serum of patients with rheumatic disorders. *Osteoarthritis Cartilage.* 1996 Dec; 4 (4): 245-9.
5. Neidel J. Changes in systemic levels of insulin-like growth factors and their binding proteins in patients with rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol.* 2001 Jan-Feb; 19 (1): 81-4.
6. Matsumoto T, Tsurumoto T. Inappropriate serum levels of IGF-I and IGFBP-3 in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford).* 2002 Mar; 41 (3): 352-3.
7. Ishigami S, Nakajima A, Tanno M, Matsuzaki T, Suzuki H, Yoshino S. Effects of mirthful laughter on growth hormone, IGF-1 and substance P in patients with rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol.* 2005 Sep-Oct; 23 (5): 651-7.
8. Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA, McShane DJ, Fries JF, Cooper NS. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1988; 31: 315-324
9. Davies UM, Jones J, Reeve J, Camacho-Hubner C, Charlett A, Ansell BM, Preece MA, Woo PM. Juvenile rheumatoid arthritis. Effects of disease activity and recombinant human growth hormone on insulin-like growth factor 1, insulin-like growth factor binding proteins 1 and 3, and osteocalcin. *Arthritis Rheum.* 1997 Feb; 40 (2): 332-40.

10. Denko CW, Malemud CJ. Metabolic disturbances and synovial joint responses in osteoarthritis. *Front Biosci.* 1999 Oct 15; 4: D 686-93.
11. Denko CW, Boja B, Malemud CJ. Growth hormone and insulin-like growth factor-I in symptomatic and asymptomatic patients with diffuse idiopathic skeletal hyperostosis (DISH). *Front Biosci.* 2002 Apr 1;7: a37-43.
12. Heemskerk VH, Daemen MA, Buurman WA. Insulin-like growth factor-1 (IGF-1) and growth hormone (GH) in immunity and inflammation. *Cytokine Growth Factor Rev.* 1999 Mar; 10 (1): 5-14.
13. Toussiot E, Nguyen NU, Dumoulin G, Aubin F, Cedoz JP, Wendling D. Relationship between growth hormone-IGF-I-IGFBP-3 axis and serum leptin levels with bone mass and body composition in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford).* 2005 Jan; 44 (1): 120-5. Epub 2004 Oct 5.
14. Neidel J, Blum WF, Schaeffer HJ, Schulze M, Schonau E, Lindschau J, Foll J. Elevated levels of insulin-like growth factor (IGF) binding protein-3 in rheumatoid arthritis synovial fluid inhibit stimulation by IGF-I of articular chondrocyte proteoglycan synthesis. *Rheumatol Int.* 1997; 17 (1): 29-37.
15. Eviatar T, Kauffman H, Maroudas A. Synthesis of insulin-like growth factor binding protein 3 in vitro in human articular cartilage cultures. *Arthritis Rheum.* 2003 Feb; 48 (2): 410-7.
16. Elhassan AM, Adem A, Suliman IA, Mustafa A, Lindgren JU. Prolactin, growth hormone, and IGF-1 in ankles and plasma of adjuvant arthritic rats. *Scand J Rheumatol.* 1999; 28 (6): 368-73.
17. De Benedetti F, Alonzi T, Moretta A, Lazzaro D, Costa P, Poli V, Martini A, Ciliberto G, Fattori E. Interleukin 6 causes growth impairment in transgenic mice through a decrease in insulin-like growth factor-I. A model for stunted growth in children with chronic inflammation. *J Clin Invest.* 1997 Feb 15; 99 (4): 643-50.
18. Lemmey A, Maddison P, Breslin A, Cassar P, Hasso N, McCann R, Whellams E, Holly J. Association between insulin-like growth factor status and physical activity levels in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol.* 2001 Jan; 28 (1): 29-34.
19. Allen RC, Jimenez M, Cowell CT. Insulin-like growth factor and growth hormone secretion in juvenile chronic arthritis. *Ann Rheum Dis.* 1991 Sep; 50 (9): 602-6.
20. Allen DL, Linderman JK, Roy RR, Grindeland RE, Mukku V, Edgerton VR. Growth hormone/IGF-I and/or resistive exercise maintains myonuclear number in hindlimb unweighted muscles. *J Appl Physiol.* 1997 Dec; 83 (6): 1857-61
21. Tsatsoulis A, Siamopoulou A, Petsoukis C, Challa A, Bairaktari E, Seferiadis K. Study of growth hormone secretion and action in growth-retarded children with juvenile chronic arthritis (JCA). *Growth Horm IGF Res.* 1999 Apr; 9 (2): 143-9.
22. Cimaz R, Rusconi R, Cesana B, Buoncompagni A, Corona F, Gattinara M, Gerloni V, Picco P, Bardare M. A multicenter study on insulin-like growth factor-I serum levels in children with chronic inflammatory diseases. *Clin Exp Rheumatol.* 1997 Nov-Dec; 15 (6): 691-6.
23. Tavera C, Aribat T, Reboul P, Dore S, Brazeau P, Pelletier JP, Martel-Pelletier J. IGF and IGF-binding protein system in the synovial fluid of osteoarthritic and rheumatoid arthritic patients. *Osteoarthritis Cartilage.* 1996 Dec; 4 (4): 263-74.
24. Lloyd ME, Hart DJ, Nandra D, McAlindon TE, Wheeler M, Doyle DV, Spector TD. Relation between insulin-like growth factor-I concentrations, osteoarthritis, bone density, and fractures in the general population: the Chingford study. *Ann Rheum Dis.* 1996 Dec; 55 (12): 870-4.
25. Dore S, Pelletier JP, DiBattista JA, Tardif G, Brazeau P, Martel-Pelletier J. Human osteoarthritic chondrocytes possess an increased number of insulin-like growth factor 1 binding sites but are unresponsive to its stimulation. Possible role of IGF-1-binding proteins. *Arthritis Rheum.* 1994 Feb; 37 (2): 253-63.
26. Bennett RM, Clark SR, Campbell SM, Burckhardt CS. Low levels of somatomedin C in patients with the fibromyalgia syndrome. A possible link between sleep and muscle pain. *Arthritis Rheum.* 1992 Oct; 35 (10): 1113-6.
27. Bennett RM, Clark SC, Walczyk J. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of growth hormone in the treatment of fibromyalgia. *Am J Med.* 1998 Mar; 104 (3): 227-31.
28. Denko CW, Boja B, Moskowitz RW. Growth promoting peptides in osteoarthritis and diffuse idiopathic skeletal hyperostosis--insulin, insulin-like growth factor-I, growth hormone. *J Rheumatol.* 1994 Sep; 21 (9): 1725-30.
29. Denko CW, Malemud CJ. Age-related changes in serum growth hormone, insulin-like growth factor-1 and somatostatin in system lupus erythematosus. *BMC Musculoskelet Disord.* 2004 Oct 20; 5(1):37.
30. Svenson KL, Pollare T, Lithell H, Hallgren R. Impaired glucose handling in active rheumatoid arthritis: relationship to peripheral insulin resistance. *Metabolism.* 1988 Feb; 37 (2): 125-30.
31. Matsumoto T, Tsurumoto T. Inappropriate serum levels of IGF-I and IGFBP-3 in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford).* 2002 Mar; 41 (3): 352-3.
32. Denko CW, Malemud CJ. The serum growth hormone to somatostatin ratio is skewed upward in rheumatoid arthritis patients. *Front Biosci.* 2004 May 1; 9: 1660-4.
33. Borges MH, Pinto AC, DiNinno FB, Camacho-Hubner C, Grossman A, Kater CE, Lengyel AM. IGF-I levels rise and GH responses to GHRH decrease during long-term prednisone treatment in man. *J Endocrinol Invest.* 1999 Jan; 22 (1): 12-7.
34. Prummel MF, Wiersinga WM, Oosting H, Endert E. The effect of long-term prednisone treatment on growth hormone and insulin-like growth factor-1. *J Endocrinol Invest.* 1996 Oct; 19 (9): 620-3.

Aşkın YILDIZ
Atilla KÖKSAL
Hakan YETİMALAR
Adnan KEKLİK
Hüseyin İVİT
Külal ÇUKUROVA
Fadime PINAR

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

VERMIAN HIPOPLAZİ, DANDY-WALKER VARIANTİ: BİR OLGU SUNUMU

Vermian Hypoplasia, Dandy-Walker Variant:
A Case Report

Anahtar Sözcükler:

Vermian hipoplazi, Dandy-
Walker Malformasyonu

Key Words:

Vermian hypoplasia,
Dandy-Walker
Malformation

ÖZET

Dandy-Walker Malformasyonu (DWM), dördüncü ventrikülle bağlantılı retroserebellar kist ve serebellar vermisin kısmi veya tam yokluğu ile karakterizedir. Otuzbin doğumda bir görülmektedir. DWM'lerinin %50'sinden fazlasında beraberinde hidrosefali ve ekstrakranial anomaliler de bulunur. Doğumdan sonra mortalite %20'dir. Yaşayan çocuklarda entelektüel ve nörolojik gelişmede bozukluk olma insidansı yüksektir (>%50). İzole kısmi vermiş yokluğu veya büyümüş sisterna magna olan olgulardaki çalışmalar yetersiz olduğundan bu olgularda prognoz hakkında bir şey söylemek zordur.

SUMMARY

Dandy-Walker Malformation is characterized by a retrocerebellar cyst related with the fourth ventricle and the partial or total absence of the cerebellar vermis. It's found in 1/30000 birth. Hydrocephaly and extracranial abnormalities are present in more than 50% of the Dandy-Walker malformations. Mortality after birth is 20%. The incidence of intellectual and neurologic development failure is more in the surviving children (>50%). Studies about isolated vermis loss or enlarged cisterna magna cases are rare, so it's hard to predict the outcome of these patients.

GİRİŞ

Dandy-Walker Kompleksi adı altında yer alan anomaliler, DWM (serebellar vermiş anomalileri), dördüncü ventrikülün kistik dilatasyonu ve cisterna magna genişlemesidir (1). DWM, dördüncü ventrikülle bağlantılı retroserebellar kist ve serebellar vermiste kısmi veya total defekti ifade eder (2). Hidrosefalilerin %13'ünde etiyolojik faktör olarak karşımıza çıkar (3-9). Nonkommünikan hidrosefali oluşturur (10). Otuzbin doğumda bir görülmektedir (11). Bazı vakalarda, lateral ventriküller intrauterin dönemde genişlememiştir ve bilinmeyen sebeplerle hidrosefali doğumdan aylar ya da yıllar sonra gelişir.

Yazışma adresi: Dr. Aşkın YILDIZ

Talatpaşa Bulvarı 1434 sokak No:1/6 Alsancak – İZMİR

Tel: 0 232 244 44 44 - 2595 fax: 0232 463 25 16

GSM: 0 533 420 01 20

E-mail: ayild68@yahoo.com

DWM, Mendelian bir hastalıkla (örneğin Meckel sendromu) veya kromozomal bir anomali (genellikle trizomi 13, 18 ve triploidi) ile beraber olabilir. Ayrıca çevresel faktörler (örneğin kızamıkçık, alkol), multifaktoriyel (örneğin konjenital kalp anomalileri, nöral tüp defektleri) veya tek başına sporadik bir anomali olarak da karşımıza çıkabilir (2).

OLGU

Bayan Gİ, 23 yaşında, gebelik 1, parite 0, son adet tarihine (SAT) göre, 31 haftalık, kan grubu A Rh (+), eş kan grubu O Rh (+), rutin gebelik tetkikleri normal, açlık kan şekeri 69 mg/dl, hb 11.3 gr/dl, htc %32, platelet 262 000/mm³, tam idrar tahlili normal sınırlarda, idrar mikroskobisi 8-10 lökosit olan olgu. Obstetrik ultrasonografik incelemede, gebelik yaşı 31 hafta 3 gün olarak ve SAT ile uyumlu ve diğer sistem muayeneleri normal olarak değerlendirildi. Santral sinir sistemi incelemesinde, vermis boyutu 9mm ve hipoplastik ve sisterna magna 12.1mm olarak ölçüldü. Posterior fossada kistik oluşum saptanmadı. Olgu, Dandy-Walker varyantı olarak değerlendirildi.



Resim 1. Dandy-Walker varyantı olan olguda vermian hipoplazi bulgusu.

TARTIŞMA

DWM'nda, koronal ve medyan sagittal planlarda yapılan ultrasonografi kesitlerinde, 4. ventrikülle

devamlılık gösteren arka fossa yerleşimli büyük bir kist görülebilir. Tentoryum yukarı doğru itilmiş, 3. ventrikül ve lateral ventrikülde genişleme vardır (12). DWM ile arka fossada yerleşmiş olan araknoid kist arasında, ayırıcı tanıda hipoplastik vermis ve kistin 4. ventrikülle ilişkisinin gösterilmesi gerekir (13). Araknoid kist durumunda serebellum ve vermis yapısı normal, ancak yer değiştirmiş olarak görünür (10). DWM'lerin (dördüncü ventrikülün kistik dilatasyonu ve vermisin kısmi veya total yokluğu) %50'den fazlasında beraberinde hidrosefali ve ekstrakranial anomaliler bulunur. Eğer vermis ile arka kafa kemiği arasındaki mesafe, 10 mm'den fazla ise, sisterna magna genişlemiş olarak kabul edilir. İzole kısmi vermis anomalisinin tanısını koymak zordur ve insonasyon açısı çok keskinse yanlış tanı konabilir (1).

Sonuç olarak, DWM'de doğumdan sonra mortalite %20'dir. Yaşayan çocuklarda entelektüel ve nörolojik gelişimde bozukluk olma insidansı yüksektir (>%50). İzole kısmi vermis yokluğu veya büyümüş sisterna magna olan olgulardaki çalışmalar yetersiz olduğundan bu olgularda prognoz hakkında bir şey söylemek zordur.

KAYNAKLAR

1. Pulu G, Nicolaides K. Diploma İn Fetal Medicine Series. 18-23 gebelik haftası ultrasonu 2002; 2:10-11.
2. Bronshtein M, Zimmer EZ. Transvaginal sonographic follow-up on the formation of fetal cephalocele at 13-19 weeks' gestation. *Obstet Gynecol* 1991; 78: 528-530.
3. Lipman SD, Pretorius DH, Rumack CM, Manco-johnson ML. Fetal intracranial teratomas ultrasound diagnosis of three cases and review of the literature. *Radiology* 1985; 157: 491-496.
4. Thurmond AS, Nelson DW, Lowensohn RI. Enlarged cisterna magna in trisomy 18. Prenatal ultrasonographic diagnosis. *Am J Obstet Gynecol* 1989; 161: 83-85.
5. Mills JL, Conley MR. Folic acid to prevent neural tube defects scientific advances and public health issues. *Curr Opin Obstet & Gynecol* 1996; 8: 394-397.
6. Achiron R, Malinger G, Tadmor O. Exencephaly and anencephaly a distinct anomaly or an embryologic precursor: in utero study by transvaginal sonography. *Israel J Obstet Gynecol* 1990; 1: 60-63.

7. Cranford RE. Anencephalic infants as organ donors. *Transplant Proc.* 1992; 24: 2218-2220.
8. Fodero AE, Abu Yosef MM, Benda JA. Antenatal diagnosis of iniencephaly. *J Clin Ultrasound* 1988; 15: 550-554.
9. Golstein RB, Lapidus AS, Filly RA. Fetal cephaloceles: diagnosis with ultrasound. *Radiology* 1992; 180: 803-808.
10. Beksaç MS, Demir N, Koç A, Yüksel A. Obstetrik Maternal-Fetal Tıp & Perinatoloji 2001; 11a:288.
11. Budorick NE, Pretorius DH, Mc Gahan JP. Cephalocele detection in utero: sonographic and clinical features. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1995; 5:77-85.
12. Nicolaidis KH, Campbell S, Gabbe G. Ultrasound screening for spina bifida, cranial and cerebellar signs. *Lancet* 1986; 2: 72-74.
13. Luthy DA, Wardinsky T, Shurtleff DB. Cesarean section before the onset of labor and subsequent motor function in infants with meningomyelocele diagnosed antenatally. *N Engl J Med* 1991; 324: 662-666.

Nükhet ELİYATKIN*
Serap SURAL*
Servet AĞDENİZ**
Mehmet YILDIRIM**
Hakan POSTACI*

* SSK İzmir Eğitim Hastanesi
Patoloji Kliniği

** SSK İzmir Eğitim Hastanesi
2.Genel Cerrahi Kliniği

YETİŞKİNDE İNVAJINASYON NEDENİ: İNCE BARSAK LİPOMU

Lipoma of the small intestine: A cause of
invagination in adults

Anahtar Sözcükler:

İnvaginasyon, lipom, yetişkin

Key Words:

Invagination, lipom, adult

ÖZET

Gastrointestinal yerleşimli lipomlar yavaş gelişen oldukça nadir görülen benign tümörlerdir. Yetişkinlerde invaginasyon, klinik, patolojik ve tedavileri bakımından çocuk hastalara göre farklılıklar göstermektedir. Bu çalışmada, invaginasyona neden olan ince barsak lipomlu yetişkin bir hasta klinik, radyolojik, patolojik ve tedavi sonuçları literatür eşliğinde sunulmuştur.

SUMMARY

Lipoma of the small intestine: A cause of invagination in adults

Lipomas located in the gastrointestinal tracts are rare and slowly growing benign lesions. Invagination in adults show differences from children in etiology, clinical findings and treatment. In this study, we present clinical, radiological, pathological and treatment findings of a case of adult invagination due to a small bowel lipoma with literature.

GİRİŞ

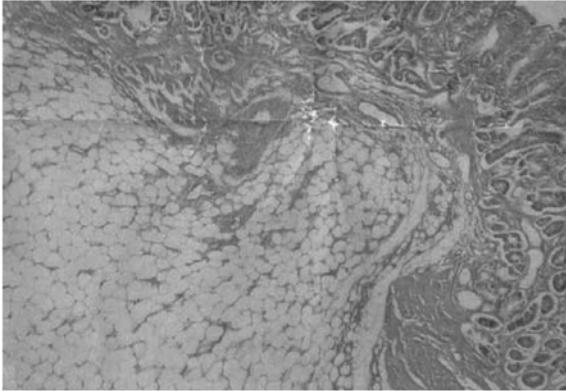
İnce barsak tümörleri gastrointestinal sistemin nadir görülen tümörleridir. Klinik semptomları radyolojik bulguları nonspesifik olup tanı ve tedavi zorluğu neden olmaktadır(1,2). Lipom oldukça sık görülen benign bir tümördür; ancak gastrointestinal yerleşimli lipomlar oldukça nadirdir. Bu çalışmada ileum yerleşimli invaginasyona neden olan bir ince barsakta lipom olgusu klinik, radyolojik ve histopatolojik bulgular eşliğinde sunulmuştur.

Yazışma adresi: Serap Sural

SSK İzmir Eğitim Hastanesi
Patoloji Kliniği
Bozyaka İzmir
Tel: 0.232.2505050-2201
Fax: 0.232.2514444

OLGU

Daha önceden medikal problemi olmayan 45 yaşında erkek hasta ani başlayan yaygın şiddetli kolik tarzında karın ağrısı, bulantı, kusma şikayetleriyle acil servise başvurdu. Hastanın takibinde karın ağrısının sağ alt kadrana lokalize olduğu görüldü. Rektal kanama şikayeti yoktu. Yapılan fizik muayenede sağ alt kadrana lokalize defans ve rebound bulguları saptandı. Barsak sesleri hipoaktifti. Yapılan laboratuvar tetkiklerinde Hb:12 gr/Lt, Lökosit: 17 000/dl idi. Hastanın ayakta direkt batın grafisinde küçük tabanlı multipl hava-sıvı seviyeleri vardı. Batın ultrasonogra-fisinde pelviste çevresinde sıvıda bulunduran hipo ve hiperekojenik nonkomprese tubuler yapı (invaginasyon?) olarak görüldü. Hasta akut batın, ileus ön tanısıyla acil şartlarda ameliyata alındı. Ameliyatta ileoçekal valv'in 50 cm proksimalde yaklaşık 5 cm'lik ince barsak segmentinin invage olduğu görüldü. Barsak mezosunda peteşial kanamalar mevcuttu. İnvage olan barsak segmenti redükte edildi ve ileumda intraluminal kitle nedeniyle parsiyel ileum rezeksiyonu uygulandı.



Resim 1. Histopatolojik incelemede, yüzeyinde olağan ince barsak mukozasının izlendiği, submukozal yerleşimli, ince fibröz kapsülle çevrili, matür yağ dokusundan oluşan lipom morfolojisinde tümör dokusu (X H and E)

Histopatolojik incelemede: makroskopisinde 8 cm uzunluğundaki ileum rezeksiyon materyelinde intraluminal yerleşimli 3x2.5x2.4 cm boyutlarında olağan görünümünde mukoza ile örtülü polipoid kitle saptandı. Kitlenin kesit yüzeyinde parlak sarı renkte düzgün sınırlı homojen nitelikte olgun yağ dokusu görünümünde izlendi. Mikroskopik incelemede:

yüzeyinde olağan ince barsak mukozasının izlendiği ince bir fibröz kapsülle çevrili matür yağ dokusundan oluşan lipom morfolojisinde tümör dokusu görüldü (Resim 1). Postoperatif yedinci günde hasta taburcu edildi. Hastan 2 yıllık izlemde sorunsuz olarak takip edilmektedir.

TARTIŞMA

İnce barsak, gastrointestinal traktın tüm uzunluğunun yaklaşık %75'ini, tüm mukozal yüzeyin %90'ından daha fazlasını oluşturmasına ve yüksek kanser riski olan iki bölge (mide ve kalın barsak) arasındaki anatomik lokalizasyonuna rağmen ince barsakta nadiren malign tümörler gelişir (2,3). İnce barsak tümörleri tüm gastrointestinal neoplazmların %1,5-6,5'unun oluşturur. Hem benign hem de malign ince barsak tümörlerinin çok sayıda farklı histolojik tipi tanımlanmıştır. Otopside tanımlanan tümörlerin %75'i benign iken, semptomatik lezyonların ve cerrahi sırasında saptanan tümörlerin çoğu maligndir (1,2,3).

Gasstrointestinal yerleşimli lipomlar yavaş gelişen oldukça nadir görülen benign tümörlerdir. Kalın barsakta ince barsağa göre, sağ kolonda ise sol kolona göre daha sık yerleşme eğilimindedir. Tüm gastrointestinal lipomların %20-25'i ince barsakta lokalizedir. Lipom, ince barsağın 3. en sık görülen benign tümördür. Daha çok distal ince barsakta lokalizedirler. Karakteristik olarak submukozadan başlarlar ve mukozal yüzeye doğru gelişim gösterip semptomlarea neden olabilirler (4,5). Çoğunluğu soliterdir, ancak ince barsak yerleşimli lipomların %5-15'i multipldir (6,7). Bu durum lipomatozisten farklılık gösterir. Her ikisinde de invaginasyon gelişebilir. Lipomatoziste barsağın bir segmentini nadiren de tüm organı tutan matür yağ doku infiltrasyonu mevcuttur. Lipomların 2/3'sinden daha fazlası asemptomattır. Cerrahi sırasında yada otopside tesadüfen bulunurlar. Genelde büyük boyutlara ulaşarak komplikasyona neden olmadıkça bulgu vermezler (4,6,7). Obstrüksiyon, invaginasyon, ülserasyon ve kanama şeklinde komplikasyonlar görülebilir. Kanama genelde kronik anemiye neden olam minimal düzeydedir. Nadir de olsa masif hematemez görülür. Lipom-

ların ultrasonografik incelemelerde, hiperekoik kitle şeklinindedir. Bazen kitleler bizim olgumuzda olduğu gibi invaginasyona neden olarak, konsantrik hipohiperekoik birbirinden havayla ayrılan tubuler yapılar şeklinde görülebilir. Diğer bir tanı yöntemide endoskopik ultrasonografidir (7,8).

İntestinal invaginasyonlar çocuklarda yaygın olmasına rağmen yetişkinlerde oldukça nadirdir. Tüm invaginasyonların % 5'i yetişkinlerde gözükürken yine yetişkinlerdeki barsak obstruksiyonlarının % 1-5'i invaginasyonlara bağlıdır.Çocuklar ile yetişkinlerdeki invaginasyonların tanı ve tedavisinde farklılık göstermektedir.Çocuklardaki invaginasyonların % 80'i primer sebep olmadan benign pnömatik veya hidrostatik redüksiyonla tedavi edilirken yetişkinlerdeki invaginasyonların % 90'ında patolojik bir duruma ikincil gelişen çoğunlukla ameliyat sırasında tanı konulan lezyonlardır (9,10,11). Yetişkinlerdeki invaginasyon mekanizması barsak duvarındaki bir lezyon veya lümen içi iritan bir olayın normal peristaltik aktiviteyi bozması sonrası başlamaktadır. Yenilen yemekler ve bunun sonrası gelişen peristaltik aktivite stimulusun üst tarafında konstipasyon alt tarafında relaksasyona neden olarak teleskop tarzda barsak lümeninin invaginasyonuna neden olur. İnce barsak invaginasyonlarının çoğu benign nedenlerden olurken kalın barsak invaginasyonlarının çoğunluğu malign nedenlere ikincildir.Klinik bulgular nonspesifik olup bununla birlikte hastaların büyük çoğunluğunda akut semptomlarla beraber tam intestinal obstruksiyon bulguları vardır. Preoperatif intestinal invaginasyonların tanısı %40-80 olguda konulabilmektedir (11,12,13).

Yetişkinlerde invaginasyonların optimal tedavisi cerrahidir. Teorik olarak perforasyon sonrası mikroorganizma ve tümörün peritoneal kaviteye bulaşması cerrahların bu tür lezyonların enblok rezeksiyonuna tercih etmesine neden olmaktadır. Kolokolonik invaginasyonlar redüksiyon yapılmadan enblok rezeke

edilirken ince barsak lezyonlarında kısa barsak sendromuna neden olmamak için öncelikle redüksiyon yapılması ve daha sonra rezeksiyon planlanması önerilmektedir (8,9,10).

Sonuç olarak ince barsakta yerleşimli lipom, yetişkinlerde akut batın semptomlarına yol açabilen,cerrahi olarak tedavi edilebilen nadir bir invaginasyon nedenidir.

KAYNAKLAR

1. Malaviya AN, Kotwal PP. Arthritis associated with tuberculosis. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2003;17 (2): 319-43.
2. Enarson DA, Fujii M, Nakielna EM, Grzybowski S.Bone and Joint tuberculosis: A continuing problem. *Can Med Assoc J.*1979;120 (2): 139-45.
3. Christopher A. OHL. Infectious Arthritis of Native Joints. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, eds. *Mandell, Douglas and Bennett's Principles and Practice of Infectious Disease.* 6 th ed.Philadelphia: Churchill Livingstone, 2005: 1317.
4. Sequeira W, Co H, Block JA. Osteoarticular tuberculosis: current diagnosis and treatment. *Am J Ther.* 2000; 7 (6): 393-8.
5. Parmar H, Shah J, Patkar D, Singrakhia M, Patankar T, Hutchinson C. Tuberculosis arthritis of the appendicular skeleton: MR imaging appearances. *European Journal of Radiology* 2004;52(3): 300-309.
6. Watts H.G, Lifeso RN. Current concepts review :tuberculosis of bone and joints. *J. Bone Joint Surg (Am)* 1986; 78 A: 288.
7. Sanchez Burson J, Aspe de la Iglesia B, Grana Gil J, Atanes Sandoval A, Galdo Fernandez F. Peripheral tuberculosis arthritis in Galicia. *Med Clin (Barc)* 1990; 94 (3): 88-91.
8. Rodnan GP, Mc Ewen C, Wallace S. Primer on the rheumatic diseases. *JAMA* 1973; 224: 661.
9. Wolinsky E.Non tuberculous mycobacteria and associated diseases. *Am Rev Respir Dis.* 1979; 119: 107.
10. Davidson PT, Harowitz I. Skletal tuberculosis: A review with patient presentations and discussion. *Am J Med* 1970; 48: 77.
11. Beige S, Lokies J, Schaberg T, et al. Clinical evaluation of a mycobacterium tuberculosis PCR assay. *Journal of Clinical Microbiology* 1985; 33 (1): 90-95.
12. Rattou A. PCR for diagnosis of Tuberculosis :Where are we now? *Ind J Tub* 2000: 47-49.

Sibel EL
Serap URAL
Nesrin TÜRKER
Nejat Ali COŞKUN
Figen KAPTAN
Bahar ÖRMEN

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

BİR TÜBERKÜLOZ ARTRİT OLGUSU

Tuberculosis Arthritis: A Case Report

Anahtar Sözcükler:

Tüberküloz, artrit

Key Words:

Tuberculosis, arthritis

ÖZET

Günümüzde tüberküloz hastalığının görülme sıklığında artış vardır. Dolayısı ile extrapulmoner tutulumlardan iskelet sistemi tüberkülozu vakalarında da artış görülmektedir. Ekleme ve omurgaya zarar vermeye başlamadan önce birçok kişide hastalıkla ilgili tüberkülozun diğer kanıtları olmasına rağmen genellikle teşhis edilememektedir. Bu gecikme için en önemli sebep bel ağrısı veya monoartiritin ayırıcı tanısında düşünülmemesidir.

Bu çalışmada 10 ay süre ile nonspesifik ve romatolojik artrit tanıları ile tedavi edilip yanıt alınamayan ve artrosentez mayi kültüründe *Mycobacterium tuberculosis* üredikten sonra tüberküloz artrit tanısı alan bir olgu sunuldu.

SUMMARY

The incidence of tuberculosis increases each year. As a result the number of cases with extrapulmoner complications, such as bone and joint involvement also increases. Although specific symptoms of tuberculosis may be present before the joints and spine is involved, diagnosis is usually delayed because of not considering tuberculosis in the differential diagnosis of patients with back-pain or mono-arthritis.

In this study a case with monoarthritis and who was unresponsive to non-specific treatment for ten months is presented. *Mycobacterium tuberculosis* was isolated from the arthrosynthesis fluid and the patient was diagnosed as tuberculosis arthritis.

GİRİŞ

Extrapulmoner tüberküloz olgularının %10-11'inde kemik ve eklem tutulumları görülür. Bu tüm tüberküloz olgularının da %1-3'ünü oluşturur (1, 2, 3, 4, 5).

Gelişmekte olan ülkelerin endemik bölgelerinde tüberküloz artiriti sıklıkla çocuk ve erişkinlerin, diğer ülkelerde ise erişkinlerin hastalığıdır ve kişiler çoğunlukla immün yetmezlikli hastalardır (3). HIV ile infekte tüberkülozlu bireylerin üçte birinde akciğer tutulumu olsun ya da olmasın extrapulmoner hastalık mevcuttur (6).

Yazışma adresi: Dr. Serap URAL

İzmir Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi İnfeksiyon
Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği
Gsm: 0 532 623 40 96
E-Mail:serapural@hotmail.com

Tüberküloz artrit için belirtilen risk faktörleri; düşük sosyoekonomik düzey, mahkûmiyet, kronik alkol kullanımı, düşkünlüğe yol açan hastalıklar, IV ilaç bağımlılığı, immunosupresif ilaç kullanımı (kortizon), HIV enfeksiyonu ve daha önceden var olan eklem hastalıklarıdır (3).

Artrit gelişirse irreversibl eklem hasarını önlemek için tedaviye erken başlamak gereklidir (1, 3, 4).

Tanıda sinovyal biyopsi başvurulacak en duyarlı incelemedir (3,7). Eklem sıvısı incelendiğinde lökositöz ile giden inflamatuvar hücre cevabı tespit edilir. Lökosit sayısı 10-20000/mm³ arasında değişmektedir. Oysa diğer bakteriyel artritlerde lökosit sayısı 100000/mm³'in üzerindedir ve %75'inden çoğu polimorf nüveli lökosit (PML) (8).

Eklem sıvısının gram boyamasında aside dirençli boyanan basillerin gösterilmesi nadirdir. Ancak kültürde üretme olasılığı %80 civarındadır (3).

Mycobacterium tuberculosis için sinovyal sıvının PCR ile direkt amplifikasyon testi tüberküloz artrit hızla tanısı için umut veren bir tekniktir (3).

Bu yazıda aylarca tanısı konulamamış, antiinflamatuar ve salazopirin tedavisi ile iyileşememiş, dizinde artrit olan bir olgu sunulmuştur. Tanı arthrosetez mayinin spesifik kültüründe *Mycobacterium tuberculosis* üremesi ile konulmuştur. Araştırma ile hastanın aktif akciğer tüberküloz enfeksiyonuna da sahip olduğu gösterilmiştir.

OLGU

19 yaşındaki erkek olgunun enfeksiyon hastalıkları polikliniğine başvurusundan 10 ay kadar önce sağ dizinde şişlik, ağrı, hareket kısıtlılığı ve gece terlemesi yakınmaları mevcuttu. İlk olarak ortopedi polikliniğine giden olguya septik artrit tanısı ile antibiyotik ve lokal antiinflamatuar önerilmiş fakat bu tedaviden fayda görmemişti. İkinci kez hastaneye başvuran olgu dahiliye kliniğine artrit tanısı ile yatırılmıştı. Sağ dizde şişlik, ağrı ve sıcaklık artışı olan olguda sedimantasyon hızı saatte 82mm, CRP 48 mg/dl tespit edilmiş, alınan eklem sıvısının mikroskopik incelemesinde 1500 lökosit/mm³ (%80

lenfosit, %20 PML)görüldü. Eklem sıvısının tüberküloz açısından spesifik ve nonspesifik kültürleri yapılmıştı, dizin çekilen kontrastlı BT'sinde eklem aralığında effüzyon, sinovyal kalınlaşma, semimembranöz bursada yaygın effüzyon ve bursal yüzlerde belirgin kalınlaşma tespit edilmişti ve bulgular sinovit ve bursit ile uyumluydu. Radyolojik olarak bu bulgular tüberküloz arriti için tipik olmamasına karşın ön tanımlar içinde tüberküloz da düşünülmüştü.

Olgunun dizinden alınan sinovyal mayinin patolojik incelemesinde ise materyalin tamamının fibrinden oluştuğu belirtilmişti.

Artrosentez mayinin tüberküloz kültür ve tüberküloz için PCR yöntemi ile inceleme sonucu beklenirken olgu antiinflamatuar ve salazopirin tedavisi ile taburcu edildi. Artrosentez mayisinde *Mycobacterium tuberculosis* üreyen ve önceki tedaviden cevap alamayan olgunun enfeksiyon hastalıkları polikliniğine başvurması üzerine olgu tüberküloz artrit tanısı ile yatırıldı.

Fizik muayenede dizdeki şişlik, ısı artımı, hareket kısıtlılığı dışında başka bir bulgu saptanmadı. Akciğer grafisinde plevral kalınlaşma, sağda 7-8 ve solda 4-5 arka interkostal aralıkta 1 cm çaplı nodüler görünüm belirlenince toraks BT tetkiki yapıldı, idrar ve balgamda ARB arandı. BT'de sağ akciğer alt lob posterior bazalde fokal infiltrasyon ve paratrakeal alanlardaki lenf nodları aktif akciğer tüberkülozu lehine yorumlandı. Sedimantasyon hızı saatte 42 mm ve CRP 21 mg/dl idi. Olguya izoniazid (INH) + rifampisin (RİF) + morfozinamid + streptomisinden oluşan dördümlü antitüberküloz tedavi başlandı.

Antitüberküloz tedavinin beşinci gününden itibaren ateş yüksekliği saptanamayan olgunun, dördümlü günden itibaren diz ağrısı ve şişliğinde gerileme başladı, hareket kısıtlılığında azalma izlendi.

Servisimizde 12 gün yatarak tedavi edilen hasta kontrollere çağrılarak taburcu edildi. İki ay 4'lü antitüberküloz tedavi ve 7 ay INH+RIF olmak üzere toplam 9 ay antitüberküloz tedavi verildi. Bir yıllık takiplerinde klinik bulguları düzelen olgunun başka bir yakınması olmadı.

TARTIŞMA

Mycobacterium tuberculosis kronik granülatöz monoartrite sebep olur, genellikle etkenin primer odaktan hematojen yayılımı ile gelişir ve en fazla akciğerden kaynaklanır.

Kazeyifiye lenf nodundan veya drenajından da yayılım olabilir. Böbrek veya iskelet sistemi tüberkülozu bir arada bulunma eğilimindedir (9). Tbc artrit klinik belirti vermeden önce uzun zaman latent kalır. Tipik olarak diz, omurga, omuz, ayak bileğinde görülmekle beraber herhangi bir eklemde de görülebilir (1, 3, 7). Bir çalışmada 12 yıl süre içinde incelenen tüberküloz artritlerin %42 gibi bir oranla diz bölgesinde tespit edildiği belirtilmiştir (7).

Kronik artritlerin klinik görünümü nedeniyle diğer infeksiyöz ve non infeksiyöz durumlardan ayırt edilmesi zor olabilir (3). Tüberkülozun eklem veya omurgaya zarar vermeden tespit edilememesi (2), özellikle gelişmiş ülkelerde de daha nadir görülmesi nedeniyle teşhis aylar hatta yıllarca gecikebilmektedir (4). Sanchez Burson J ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada da semptomların başlangıcından teşhisin doğrulanmasına kadar geçen süre ortalama bir yıldan uzun bulunmuştur (7). Olguda da bu süre 10 aydı. Artrosentez mayinin spesifik kültüründe *Mycobacterium tuberculosis* üremesi ile tedaviye başlandı.

Tüberküloz artritlerine akciğer tüberkülozu veya diğer ekstraartiküler infeksiyon bulguları eşlik edebilir. Ancak bu olguların yarısı veya daha azında görülür (2, 3, 10). Olguda akciğer grafisi ve toraks BT sonuçları eşliğinde aynı zamanda aktif akciğer tüberkülozu bulunduğunu düşündürecek bulgular belirlendi. Ancak balgam ve kontrol amacı ile istenen idrar incelemelerinde ARB görülmedi ve üreme olmadı.

Tüberküloz artritlerinde sinovyal sıvıda lökosit sayısı 20.000 lökosit/mm³'ü aşmamaktadır (3). Sanchez ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada bu sayı ortalama 11.060 lökosit /mm³ olarak bulunmuştur (7). Olgudaki lökosit sayısı ise 1500 lökosit/mm³ olarak bulundu. Bu sayının % 80'i lenfosit olarak tespit edildi.

Tüberküloz artrit olgularında en güvenilir tanının sinovyal materyalde histolojik olarak kazeyifiye ve non kazeyifiye granülomların görülmesi olduğu belirtilmektedir (3,7). Bu bulgu dokunun mikobakteriyel boyanması ile ilişkilidir. Chiristopher ve arkadaşlarının çalışmasında örneklerin yaklaşık % 90'ında kültür pozitifliğinden bahsedilirken (3), Sanchez ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada %64 oranında bulunmuştur (7). Olguda da sinovyal biopsi örneği alınmıştı. Ancak fibrinden zengin materyal oluşu dışında destekleyici bir sonuç elde edilemedi. Artrosentez mayinin spesifik kültüründe *Mycobacterium tuberculosis* üredi. PCR testi negatif olarak geldi. PCR testi çok hassas bir test olmasına rağmen yalancı pozitif veya negatif sonuçlar alınabilmektedir. Ayrıca deneyim ve uzun süre gerektirmesi, pahalı olması da diğer dezavantajlarıdır (11,12).

CDC'nin erişkinlerin iskelet sistemi tüberkülozu için önerdiği günümüzdeki tedavi sekiz haftalık INH + RIF + etambutol + morfozinamid'dir. Daha sonra INH ve RIF altı aya tamamlanır (3). Sequeria ve arkadaşları ile Malaviya ve arkadaşlarının yaptığı çalışmalarda bu tedavinin en az dokuz ay sürdürülmesi, çocuk ve immünoşüpresif tedavi görenlerde ise daha uzun süreli verilmesi önerilmiştir (1, 4). Olguda tedavi dokuz aya tamamlandı. Herhangi bir cerrahi müdahale gerektirecek sekel kalmadan tam şifa elde edildi.

Ülkemiz gibi gelişmekte olan ülkelerde tüberküloz insidansı yüksektir. Bu tür ekstrapulmoner tüberküloz tutulumlarında daha dikkatli olmak ve ayırıcı tanıda mutlaka tüberkülozu da düşünmek gerektiği kanısındayız.

KAYNAKLAR

1. Malaviya AN, Kotwal PP. Arthritis associated with tuberculosis. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2003;17 (2): 319-43.
2. Enarson DA, Fujii M, Nakielna EM, Grzybowski S. Bone and Joint tuberculosis: A continuing problem. *Can Med Assoc J.* 1979;120 (2): 139-45.
3. Christopher A. OHL. Infectious Arthritis of Native Joints. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, eds. *Mandell, Douglas and Bennett's Principles and Practice of Infectious Disease.* 6 th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone, 2005: 1317.

4. Sequeira W, Co H, Block JA. Osteoarticular tuberculosis :current diagnosis and treatment. *Am J Ther.* 2000; 7 (6): 393-8.
5. Parmar H, Shah J, Patkar D, Singrakhia M, Patankar T, Hutchinson C. Tuberculosis arthritis of the appendicular skeleton: MR imaging appearances. *European Journal of Radiology* 2004;52(3): 300-309.
6. Watts H.G, Lifeso RN. Current concepts review :tuberculosis of bone and joints. *J. Bone Joint Surg (Am)* 1986; 78 A: 288.
7. Sanchez Burson J, Aspe de la Iglesia B, Grana Gil J, Atanes Sandoval A, Galdo Fernandez F. Peripheral tuberculosis arthritis in Galicia. *Med Clin (Barc)* 1990; 94 (3): 88-91.
8. Rodnan GP, Mc Ewen C, Wallace S. Primer on the rheumatic diseases. *JAMA* 1973; 224: 661.
9. Wolinsky E. Non tuberculous mycobacteria and associated diseases. *Am Rev Respir Dis.* 1979; 119: 107.
10. Davidson PT, Harowitz I. Skletal tuberculosis: A review with patient presentations and discussion. *Am J Med* 1970; 48: 77.
11. Beige S, Lokies J, Schaberg T, et al. Clinical evaluation of a mycobacterium tuberculosis PCR assay. *Journal of Clinical Microbiology* 1985; 33 (1): 90-95.
12. Rattou A. PCR for diagnosis of Tuberculosis :Where are we now? *Ind J Tub* 2000: 47-49.

EDİTÖRE MEKTUP

İZMİR ATATÜRK EĞİTİM HASTANESİ TIP DERGİSİ 2006, 44 (4): 211-212

Nurçin URAZ*
Banu ARSLAN ŞENTÜRK*
Fusun ÜSTÜNER*
Niyazi YAĞIBASAN**
Ahmet BÖLÜKBAŞI*
Murat ERMETE*

Atatürk Eğitim ve Araştırma
Hastanesi, İZMİR

* I. Biyokimya ve Klinik Biyokimya
Laboratuvarı,

** Üroloji Kliniği

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

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

Bu çalışma İzmir Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesinde hazırlanmıştır

Mart 2006 tarihli (Cilt:44 Sayı:1) dergimizde yayınlanan “Prostat kanseri tanısında prostat spesifik antijen (PSA) ve izoformlarının yeri” adlı çalışmamızın yazarlarının içinde Doç. Dr. Ahmet BÖLÜKBAŞI'nın adı sehven unutulmuştur. Yazarların isim sırasının aşağıda sunulduğu gibi (*) olması gerekmektedir.

Biyokimya Uzm. Fusun Üstüner
I. Biyokimya ve Klinik Biyokimya Şefi

(*) Dr. Nurçin URAZ, Dr. Banu ARSLAN ŞENTÜRK,
Dr. Fusun ÜSTÜNER, Dr. Niyazi YAĞIBASAN,
Dr. Ahmet BÖLÜKBAŞI, Dr. Murat ERMETE

Yazışma adresi: Dr. Fusun ÜSTÜNER
Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi,
I. Biyokimya ve Klinik Biyokimya Şefi
İZMİR

