

# KORONER KOLLATERAL DOLAŞIMIN SOL VENTRİKÜL SİSTOLİK VE DİYASTOLİK FONKSİYONLARI ÜZERİNE ETKİSİ: DOKU DOPPLER EKOKARDİYOGRAFI ÇALIŞMASI

Nurcan Arat\* ❖ Arslan Öcal\*\* ❖ Ümit Güray\*\* ❖ İrfan Sabah\*\*\*

## ÖZET

Koroner arter hastalığında (KAH) koroner kollateral dolaşım (KKD) gelişmesinin, sol ventrikül (LV) sistolik fonksiyonları üzerinde koruyucu etkisinin olup olmadığı tartışmalı olup, diyastolik fonksiyonlar üzerine etkisi konusunda ise yeterli bilginiz yoktur.

Bu çalışmada KAH'da KKD varlığının LV bölgesel miyokardiyal sistolik ve diyastolik fonksiyonları üzerindeki etkilerinin doku Doppler yöntemi ile araştırılması amaçlandı.

Bu amaçla 40 ardışık erkek hasta (yaş ortalaması 50,7±11) prospektif olarak incelendi. Koroner anjiyografide sadece sol ön inen koroner arterde yüzde 70 ve üzerinde lümen darlığı saptanan hastalar çalışmaya alındı. Koroner kollateral dolaşım varlığı "Rentrop" klasifikasyonuna göre belirlendi. Hastalar KKD evresine göre, KKD saptanmayanlar (evre-0), evre-1, 2 KKD ve iyi gelişmiş KKD (evre-3) bulunurlar şeklinde gruplandırıldı. İki boyutlu ekokardiyografi ile sol ventrikül volümleri ve ejeksiyon fraksiyonu ve "pulsed wave" doku Doppler ekokardiyografi yöntemi ile lateral mitral anülüsten, sol ventrikül mid inferior ve mid anterior segmentlerden alınan sistolik (S) maksimum velositesi, izovolemik kontraksiyon zamanı (IVKZ), S dalgasının süresi (kontraksiyon zamanı) (KZ), erken diyastolik (E) ve geç diyastolik (A) maksimum velositeleri, E/A oranı, izovolemik relaksasyon zamanı (IVRZ) ve E dalgasının deselerasyon zamanı (DZ) belirlendi ve gruplar arasında karşılaştırıldı.

Kırk hastanın 26 tanesinde KKD vardı. On hastada Evre-1, 2 ve 16 hastada evre-3 KKD saptandı. Ondört hastada KKD saptanmadı (evre-0). İlginç olarak KKD evresi düşük olanlarda yüksek olanlara göre sol ventrikül diyastol ve sistol sonu volüm ortalamaları artmış olarak bulundu. Tüm KKD saptanan hastalarda, KKD bulunmayanlara göre sol ventrikül volümleri daha yüksek ve ejeksiyon fraksiyonu daha düşük idi. (KKD olmayan grupta EF 64,2±4,9 ve olan grupta 54,0±15,8, p<0.05). Hem anterior hem de inferior duvardan alınan DDG ölçümlerinde S, E maksimum velositeleri evre-3,4 olan grupta KKD olmayanlara göre daha düşük olarak bulundu (p<0,05).

Bu bulgularla KAH'da KKD varlığının LV sistolik ve diyastolik fonksiyonu üzerinde yeterli koruyucu etkisinin olmadığı kanısına varıldı. Hastalarımızda KKD evresi arttıkça LV fonksiyonlarının daha bozuk olduğu gözlenmiştir. KKD'si iyi gelişmiş olan hastalarda, KAH'ın kronik etkilerinin daha fazla olması bu sonuç üzerinde rol oynayabilir.

**Anahtar Kelimeler:** Kollateral Dolaşım, Sol Ventrikül Fonksiyonu, Doku Doppler Ekokardiyografi

## SUMMARY

### The Effect of the Coronary Collateral Circulation on Left Ventricular Systolic and Diastolic Functions: Tissue Doppler Imaging Study

The role of coronary collateral circulation (CCC) on the improvement of left ventricular function in coronary artery disease is controversial and the effect of the CCC on the left ventricular regional myocardial systolic and diastolic function is still not known.

The aim of this study is to investigate the effect of CCC on left ventricular regional myocardial systolic and diastolic function in patients with ischemic heart disease by tissue Doppler imaging.

Forty consecutive male patients (mean age 50,7±11 years) who had single vessel disease with > 70% narrowing in left anterior descending coronary artery were enrolled in this study. Coronary collateral circulation was determined according to the Rentrop classification (Class 0 = no collateral circulation; class 1 = small branches of occluded vessel fill with CCC; class 2 = epicardial segment of the occluded vessel partially fills with CCC; class 3 = epicardial segment of the occluded vessel totally fills with CCC). Rentrop classification of the patients class-0, class-1, 2 and class-3 were compared with echocardiographic and clinic datas. Left ventricular ejection fraction and volumes were assessed with 2-D echocardiography and pulsed wave tissue Doppler images of mitral lateral annulus, mid region of the anterior and inferior myocardial segments were examined. Systolic (S), early diastolic (E) and late diastolic (A) maximum velocities, isovolumetric contraction time (IVCT), contraction time (CT), isovolumetric relaxation time (IVRT) and E wave deceleration time were measured. Parameters associated with global and regional myocardial systolic and diastolic function were compared in different CCC groups.

Twenty six of 40 patients had collateral circulation. Ten patients had class-1,2 and 16 patients had class 3 CCS. 14 patients had no CCS (class 0) Patients with CCS had the higher left ventricular volumes and lower ejection fractions compared the group without CCS (EF; patients with CCS: 54,0±15,8, without CCS: 64,2±4,9, p<0.05). Systolic wave maximum velocities and E maximum velocities were lower in class-3 CCS compared with class-0 CCS showed by pulsed wave tissue Doppler imaging on mid-anterior and mid-inferior myocardial segments (p<0,05).

This study showed that development of CCC has no enough preventive effect on left ventricular systolic, diastolic and regional myocardial functions in patients with coronary artery disease. Interestingly as the stage of CCC increases left ventricular function worsens. It may be the result of the fact that patients with well developed CCC have been more severe chronic effects of coronary artery disease.

**Key Words:** Coronary Collateral Circulation, Left Ventricular Functions, Tissue Doppler Imaging

\* Türkiye Yüksek İhtisas Hastanesi, Kardiyoloji Bilim Dalı, Uz. Dr.

\*\* Türkiye Yüksek İhtisas Hastanesi, Kardiyoloji Bilim Dalı, Dr.

\*\*\* Türkiye Yüksek İhtisas Hastanesi, Kardiyoloji Bilim Dalı, Prof. Dr.

Koroner kollateraller normal insan kalbinde bulunan potansiyel kanallar olup, koroner arterlerde bir daralma olduğunda, oluşan basınç gradiyentine bağlı olarak genişleyerek alternatif bir akım yolu sağlarlar (1). Koroner arter hastalığında (KAH) koroner kollateral dolaşım (KKD) varlığının fonksiyonel önemi tam olarak bilinmemektedir. Koroner arter hastalığında KKD gelişmiş olmasının sol ventrikül (LV) fonksiyonları (2, 3-10), angina eşiği (11-12), egzersiz toleransı (13-14), aritmi gelişimi (15-16) ve ani ölüm (17) üzerine etkilerine yönelik olarak yapılan çalışmalarda net olmayan çelişkili sonuçlar elde edilmiştir. Sol ventrikül diyastolik ve bölgesel miyokard fonksiyonları üzerine etkisi konusunda ise yeterli bilginiz yoktur.

Bu çalışmanın amacı, KAH'da KKD varlığının ve KKD kalitesinin sol ventrikül global ve bölgesel miyokardiyal sistolik ve diyastolik fonksiyonları üzerine olan etkilerini araştırmaktır.

#### MATERYAL VE METOD

*Hasta Grubu:* Nisan 2003 – Ocak 2004 yılları arasında kliniğimize başvurmuş ve koroner anjiyografi yapılmış olan hastalardan, koroner anjiyografide sadece sol ön inen koroner arter gövdesinde ve en az %70 darlık saptanan 40 ardışık erkek hasta çalışmaya alındı. Hastaların diğer iki koroner arterlerinin normal ya da darlığın %50'nin altında olması şartı arandı. Son 1 ay içerisinde miyokard infarktüsü geçirenler, daha önce koroner revaskülarizasyon yapılmış olanlar, sol ventrikül hipertrofisi, primer kapak hastalığı ve bilinen sistemik hastalığı olanlar çalışmaya alınmadı.

*Koroner anjiyografi ve koroner kollateral dolaşım:* Hastalara standart "Judkins" tekniği uygulanarak sağ ve sol koroner anjiyografi ve ventrikülografi yapıldı. Sadece sol ön inen koroner arter gövdesinde ve en az %70 darlık saptanan hastalar çalışmaya alındılar. Koroner kollateral dolaşım varlığı ve evresi "Rentrop" klasifikasyonuna göre belirlendi (18). Buna göre Evre-0: KKD yok, Evre-1: Tıkalı damarın küçük yan dalları KKD ile doluyor, Evre-2: Tıkalı damarın epikardiyal segmenti KKD ile kısmen doluyor, Evre-3: Tıkalı damarın epikardiyal segmenti KKD ile tamamen doluyor.

*Ekokardiyografi:* Sol ventrikül diyastol sonu (SVDV) ve sistol sonu volümleri (SVSV), atım volumü (AV) ve ejeksiyon fraksiyonu (EF) "Simp-

son" yöntemi ile hesaplandı. Tüm hastalara "pulsed wave" doku Doppler görüntülemesi (DDG) yapıldı. "Pulse wave Doppler" kullanılarak örnek volüm apikal 4 boşluk görüntüsünde mitral kapak uçlarına yerleştirilerek sol ventrikül giriş akım örneği elde edildi. Buradan mitral erken (E) ve geç (A) diyastolik akım hızları ile bunların oranı (E/A) ve E dalgasının deselerasyon zamanı (DZ) ölçüldü.

Doku Doppler görüntülemesi, 2,5 Mhz prob kullanılarak örnek volüm 2 mm, monitor hızı 50 mm/sn ve Nyquist limit  $-20$  cm/sn ile  $+20$  cm/sn arasında olacak şekilde ayarlanarak yapıldı. Örnek volüm, apikal 4 boşluk görüntüde sol ventrikül lateral anülüsüne konularak, mitral anüler sistolik (Sm), erken diyastolik (Em) ve geç diyastolik (Am) maksimum hızları, izovolemik kontraksiyon zamanı (İVKZm), kontraksiyon zamanı (KZm), izovolemik relaksasyon zamanı (İVRZm) ve E dalgasının deselerasyon zamanı (DZm) global miyokardiyal sistolik ve diyastolik fonksiyon parametreleri olarak ölçüldü. Sample volüm apikal 4 boşluk ve 2 boşluk görüntülerinden, sol ventrikülün mid anterior ve mid inferior duvar segmentlerinin üzerine konularak, DDG yapıldı. Bölgesel sistolik fonksiyon göstergesi olarak miyokardiyal sistolik (S) maksimum hızı, izovolemik kontraksiyon zamanı (İVKZ), S dalgasının süresi (kontraksiyon zamanı) (KZ), diyastolik fonksiyon parametreleri olarak da bölgesel erken diyastolik (E) ve geç diyastolik(A) maksimum hızları, E/A oranı, izovolemik relaksasyon zamanı (İVRZ) ve E dalgasının deselerasyon zamanı (DZ) tüm segmentler üzerinden ayrı ayrı ölçüldü.

Hastalar KKD evresine göre üç gruba ayrıldı. Grup 1: Rentrop sınıflamasına göre evre-1, 2, 3 olan tüm hastalar, grup 2: Rentrop evre-3 olanlar ve grup 3: evre-0 olanlar şeklinde tanımlandı. Bu üç gruptaki hastalar ekokardiyografik olarak belirlenen sol ventrikül sistolik ve diyastolik fonksiyon parametreleri bakımından birbirleri ile karşılaştırıldı.

*İstatistik:* Veriler sayı, ortalama  $\pm$  standart sapma olarak belirtildi. İstatistiksel analizler için SPSS (Statistical Package for Social Science) for Windows 10.0 programı kullanıldı. Gruplar arasındaki farklılık değerlendirilirken, devamlılık gösteren verilerin karşılaştırılmasında *student t*

testi, kategorik veriler için "ki-kare" testi kullanıldı. P değerinin 0,05'in altında olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

### BULGULAR

Çalışmaya 40 erkek hasta alınmış olup, yaş ortalaması  $50.7 \pm 11$  idi. Hastaların 10'unda hipertansiyon, 4 hastada hiperlipidemi, 16 hastada sigara ve 8 hastada geçirilmiş miyokard infarktüsü öyküsü mevcuttu. Kollateral dolaşımı tespit edilen hasta sayısı 26 olup, bunların 10'u evre 1-2, 16'sının evre 3 olduğu saptandı. Ondört hastada kollateral saptanmadı (evre 0). Bütün hasta grupları tüm ekokardiyografik verileri bakımından karşılaştırılarak, kollateral varlığının yada derecesinin sol ventrikül global ve bölgesel miyokardiyal sistolik ve diyastolik fonksiyonlar üzerine etkisi değerlendirildi.

Kollateral saptanan ve saptanmayan gruplar arasında klinik ve demografik özellikler ve sol ön inen koroner arterdeki darlık oranları bakımdan istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (KKD saptananlarda darlık derecesi: yüzde  $75,5 \pm$

27,5 ve olmayanlarda yüzde  $72,0 \pm 8,3$ ) Aynı şekilde kollateral gelişmişliğine göre sınıflandırılan gruplar arasında da fark yoktu.

Sol ventrikül diyastol sonu volümü kollateral saptanan tüm hasta gruplarında kollaterali bulunmayanlara göre yüksek bulundu ( $p < 0,05$ ), ancak KKD saptananlarda KKD dereceleri bakımından farklılık saptanmadı. Sol ventrikül sistol sonu volümleri evre 1-2 KKD bulunanlarda daha yüksek iken evre 3-4 olanlar ile evre 0 olanlar arasında anlamlı fark yoktu. Atım volümü ve ejeksiyon fraksiyonları da kollateral saptanmayan grupta daha fazla iken evre 3-4 KKD bulunanlarda daha düşük dereceli KKD bulunanlara göre anlamlı derecede yüksek olarak izlendi. (Tablo 1).

Lateral mitral anülüsten alınan DDG ölçümlerinde Em dalga velositeleri evre 3-4 olanlarda evre 0'a göre azalmış idi ( $P=0,02$ ). Diğer global fonksiyon parametrelerinden hiçbirinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmedi. (Tablo2)

**Tablo 1:** İki boyutlu ekokardiyografi ile ölçülen sol ventrikül volümleri ve sistolik fonksiyonları

	Evre 1-2-3-4	Evre 1-2	Evre 3-4	Evre 0	
SVDV (ml)	126,6±36,1*	131,4±38,8*	123,6±36,7*	86,5±18,8*	<0,05
SVSV (ml)	62,3±40,1*	69,8±47,6	57,7±37,4	38,4±17,2*	0,05
AV (ml)	64,6±16,4*	62,6±9,2	65,8±20,1	48,4 ±15,4*	0,04
EF(%)	54,0±15,8*	51,2±14,7*	55,8±17,2	64,2±4,9*	0,04

SVDV: Sol ventrikül diyastol sonu volümü

SVSV: Sol ventrikül sistol sonu volümü

AV: Sol ventrikül atım volümü

EF: Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu

\* Evre-0 ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık ( $p < 0,05$ ) saptanan grupları belirtmek için kullanılmıştır.

**Tablo 2-** Mitral annüler doku Doppler ölçümleri

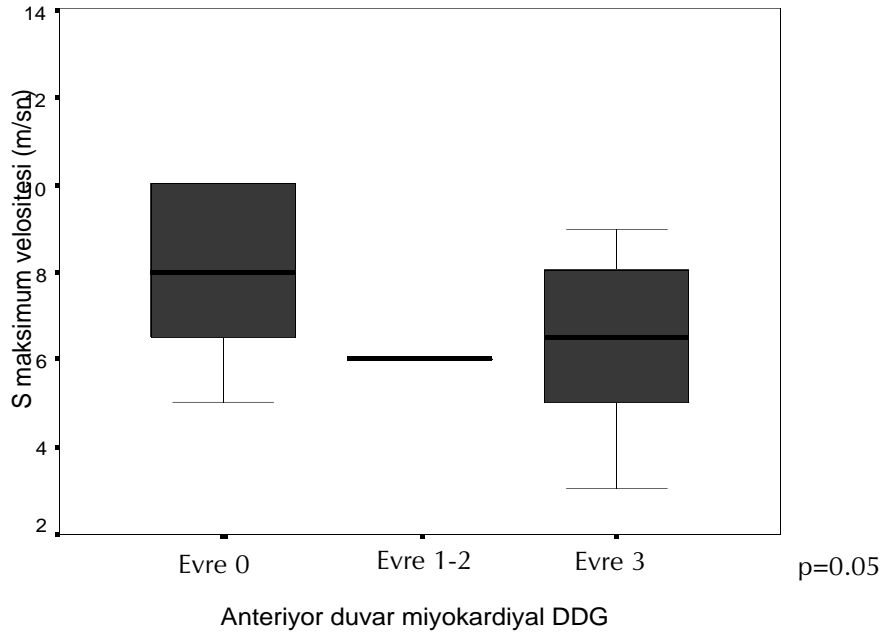
	Evre 1-2-3-4	Evre 1-2	Evre 3-4	Evre 0	p
Sm(m/s)	9,2±3,4	10,2±2,4	8,62±3,99	10,1±1,57	AD
Em(m/s)	10,3±4,6	12,2±4,0	9,12±4,88*	12,7±3,09*	0,02
Am(m/s)	10,9±2,3	11,0±0,7	10,87±3,09	11,8±3,1	AD
Em/Am	0,96±0,45	0,65±0,46	0,87±0,48	1,17± 0,53	AD
IVKZm(msn)	71,1±39,6	59,6±29,2	78,37±45,58	59,5±14,2	AD
KZm(msn)	293,1±48,9	268,8±43,7	308,37±48,21	293,0±29,7	AD
IVRZm(msn)	63,7±18,9*	73,2±11,4*	57,87±20,8	49,4±8,1*	0,03
DZm(msn)	109,6±44,2	92,8±30,4	120,12±50,0	96,8±19,6	AD

Bölgesel miyokardiyal fonksiyonların DDG ile incelenmesi sonucu elde edilen verilerden, önemli darlık bulunan koroner arterden beslenen anterior duvar kayıtlarında, kollaterali olmayan grubun maksimum S velositeleri, kollateral saptanan gruplardan daha yüksekti. Yine maksimum

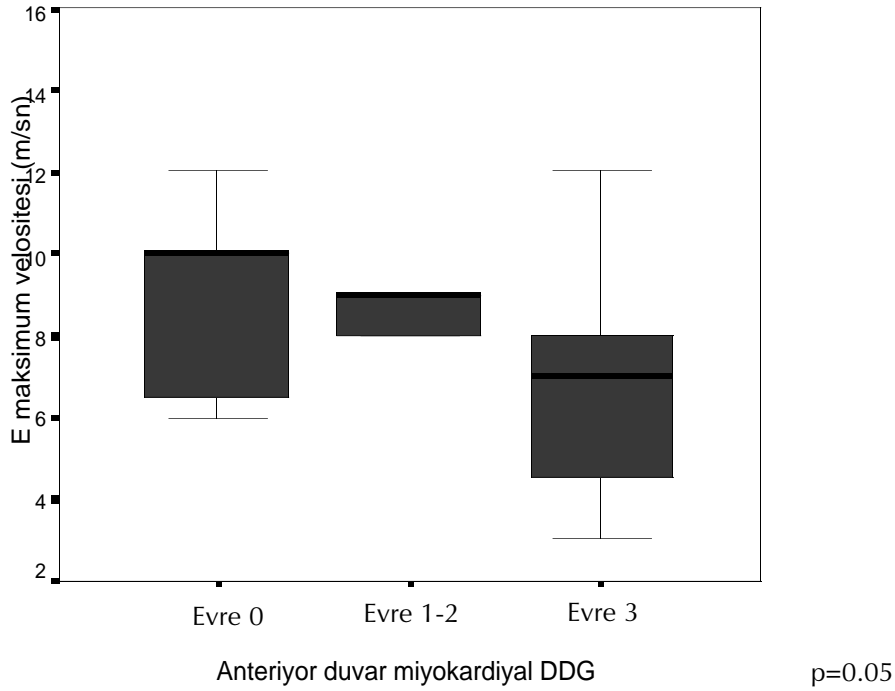
E velositeleri evre 3-4 olanlarda evre 1-2 den de, evre 0'dan da daha düşük idi ( $p<0.05$ ). Diğer sistolik ve diyastolik parametreler bakımından kollateral olanlarla olmayanlar arasında anlamlı farklılık yoktu (Tablo 3, Şekil 1, 2).

**Tablo 3-**Anterior duvar miyokardiyal doku Doppler ölçümleri

	Evre 1-2-3-4	Evre 1-2	Evre 3-4	Evre 0	p
S(m/s)	6,6±2,2*	7,0±2,8	6,3±1,99*	8,0±2,2*	0,05
E(m/s)	7,5±3,1	8,8±3,5	6,75±2,81*	8,7±2,3*	0,05
A(m/s)	6,2±2,1	6,2±0,8	6,25±2,71	8,8±3,5	AD
E/Am	1,31±0,59	1,3±0,44	1,27±0,69	1,23±0,74	AD
IVKZ(msn)	82,6±76,08	54,4±3,1	100,8±94,48	62,0±19,4	AD
KZ(msn)	278,7±43,6	268,8±46,5	285,00±43,77	296,0±43,8	AD
IVRZ(msn)	94,2±46,6	84,4±25,7	100,37±56,90	66,2±24,6	AD
DZ(msn)	85,1±20,1	81,8±20,1	87,25±21,19	88,9±5,9	AD



**Şekil 1-** Anterior duvardan alınan S maksimum velositeleri



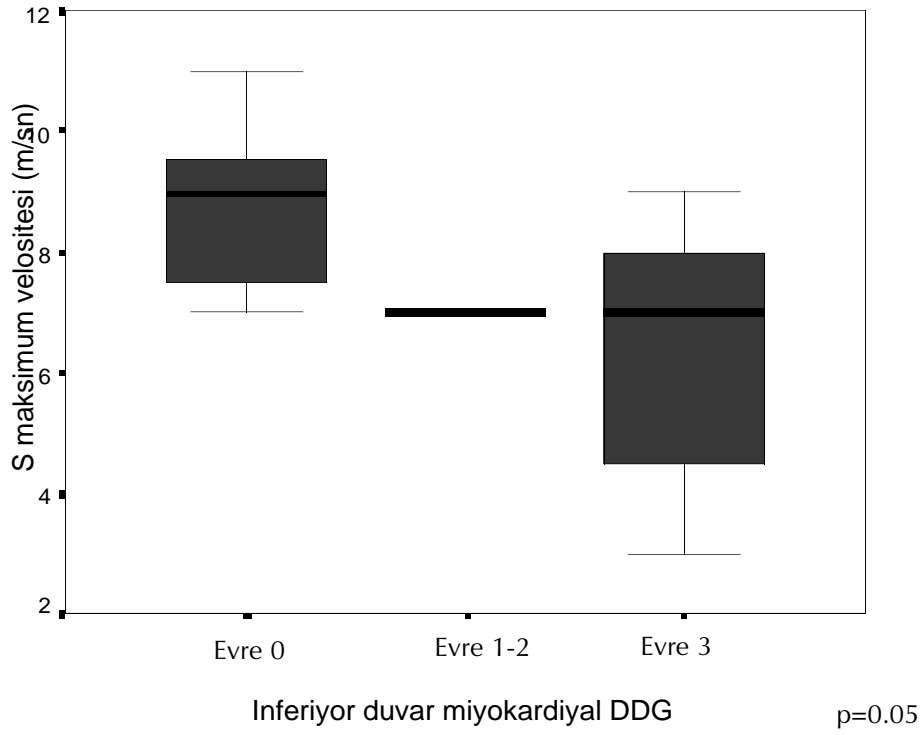
**Şekil 2-** Anteriyor duvardan alınan E maksimum velositeleri

Koroner anjiyografide darlık bulgusu göstermeyen koroner arterden beslenen inferiyor duvar bölgesel miyokardiyal ölçüm değerlerinde ise, yine evre 3-4 olan grup en düşük S dalga amplitüdlerine sahip iken ( $p<0.05$ ), E amplitüdü ve

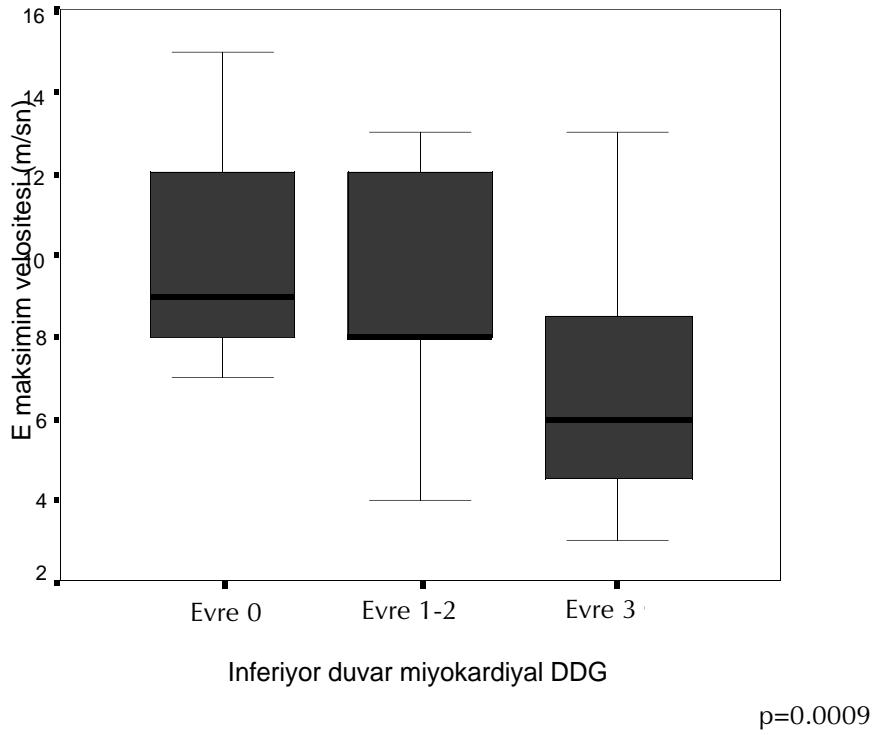
E/A oranı evre 0'a göre daha düşük bulundu. Inferiyor duvar DZ değeri de kollaterali gözlenen hastalarda, kollaterali olmayan gruba göre daha yüksek bulundu ( $p=0.02$ ) (Tablo 4, Şekil 3, 4).

**Tablo 4-** Inferiyor duvar miyokardiyal doku Doppler ölçümleri

	Evre 1-2-3-4	Evre 1-2	Evre 3-4	Evre 0	p
S(m/s)	6,4±1,8*	6,6±1,5*	6,3±2,1*	8,7±1,4*	<0,05
E(m/s)	7,6±3,4	9,0±3,6	6,7±3,2*	10,1±2,9*	0,0009
A(m/s)	9,4±3,0	10,0±3,0	9,1±3,2	10,0±2,4	AD
E/Am	0,87±0,46	1,0±0,64	0,78±0,33*	1,06±0,37*	0,03
IVKZ(msn)	73,9±36,7	66,6±43,5	78,5±34,1	61,4±13,9	AD
KZ(msn)	301,0±41,1	279,2±37,4	314,6±39,3	300,2±27,3	AD
IVRZ(msn)	112,2±33,6	90,6±38,7	125,7±23,1	124,5±48,1	AD
DZ(msn)	66,6±31,1*	78,0±32,0	59,6±30,3	44,1±6,6*	0,02



Şekil 3- İnferyor duvardan alınan S maksimum velositeri



Şekil 4- İnferyor duvardan alınan E maksimum velositeri

## TARTIŞMA

Koroner kolateral damarlar embriyonel arteriyel ağın kalıntıları olup çeşitli uyarıların etkisiyle gelişirler. Normal damarsal bölge ile darlık ihtiva eden bölge arasındaki basınç farklılığı rudimenter anastomoz ve bağlantılardaki kan akım hızını artırarak endotel aktivasyonunu ve bazı büyüme faktörlerinin uyarılmasını sağlayarak kollateral damarların açılmasını sağlar. Bununla birlikte iskemik kalp hastalarında KKD gelişimi açısından önemli farklılıklar bulunmakta olup, bu farklılığı yaratan faktörler tam olarak bilinmemektedir (19).

Yapılan çalışmalarda perkutan translüminal koroner anjiyoplasti esnasında ilgili damarda KKD varlığı durumunda bu bölgede iskeminin azaldığını gösteren çalışmalar vardır (20, 21). Weisman ve ark. (22) KAH'da KKD varlığının LV fonksiyonlarını koruyucu olduğunu bildirirken, bazı araştırmacılar KKD varlığının LV fonksiyonları üzerinde koruyucu bir etkisinin olmadığını gösterdiler (7,8,23-26). Hirai ve ark. (26) miyokard infarktüsü geçiren hastalarda KKD varlığının LV anevrizma gelişimini engellediğini gösterdiler. Fakat aynı araştırmacılar KKD'nin bu etkisinin akut bir etki olduğunu, sonraki dönemde KKD'nin LV fonksiyonlarını korumada etkin olmadığını saptadılar.

Anjiyoplasti gibi ani ve tam oklüzyon sağlayıcı bir durumda oluşan basınç farklılığı bağlantı sağlayıcı damar ağında kan akımının hızlanmasına neden olur. Koroner kollateral kan akımının tekrar eden intrakoroner tıkaçıcı balon şişirmelerini takiben arttığı gösterilmiştir (27). Billinger ve ark. (28) koroner içi basınç ölçümü yoluyla yaptıkları bir çalışmada kollateral açılımının tekrarlayan iskemiye karşı primer adaptasyon mekanizması olduğunu göstermiştir.

Bizim çalışmamızda kronik dönemdeki hastalarda KKD'nin LV global ve bölgesel miyokardiyal fonksiyonları üzerinde anlamlı bir etkisinin olmadığı görülmektedir.

İskemik kalp hastalığında sol ventrikül diyastolik fonksiyonları sistolik fonksiyonlarından önce bozulur ve bu fonksiyon bozukluğu globalden ziyade bölgeseldir. Daha önceki çalışmalarda DDG ile lateral mitral anulustan ve lateral triküspit anulustan elde edilen miyokardiyal hızların, sol ve sağ ventrikülün global sistolik ve diyastolik fonk-

siyonlarını yansıttığı ve bu fonksiyonları değerlendirmek amacı ile kullanabilecekleri gösterilmiştir (29-33) Garcia ve ark. (34) 'nın çalışmasında koroner arter hastalarında sistolik fonksiyonlar ve transmitral akım paterni bozulmadan önce PDDG ile iskemik segmentlerde diyastolik fonksiyonların bozulduğunu göstermişlerdir. İskemik segmentlerde E hızı ve E/A oranı küçülmüş, bölgesel İVRZ uzamış olarak bulunmuştur. Bizim çalışmamızda da evre 3 kollateral saptanan hasta grubunda mitral anülüs, anterior ve inferiyor duvar E maksimum velositeleri KKD bulunmayan gruba göre daha düşük bulundu. Bu bulgu evre 3 KKD bulunan hastaların daha sık yada şiddetli veya daha uzun süreli iskemik ataklara maruz kalan hastalar olabileceğini düşündürmektedir. Inferiyor duvar bölgesinin iskemik koroner arterden beslenmemesine rağmen, kollateral saptanan hastalarda hem S hem de E maksimum velositelerinin daha düşük izlenmesinin sebebi, bu grup hastaların sol ventrikül volümlerinin daha yüksek ve EF'lerinin daha düşük olmasından kaynaklanabileceği düşünülmüştür. Zira bozuk ventrikül fonksiyonu durumunda miyokardiyal velositelerin daha düşük bulunduğu bildirilmiştir (35).

Koroner kollateraller normalde koroner arterler arasında bulunan ortalama 40 mm çaplı oluşumlar olup önemsiz miktarda kan taşıma görevi sürdürürler ve standart koroner anjiyografi ile izlenemezler (21). Koroner arterlerde bir daralma geliştiğinde ise daralmanın neden olduğu basınç gradiyentine bağlı olarak bu kollateraller genişlerler, taşıdıkları kan miktarı artar ve anjiyografik olarak görünür bir hal alırlar (22, 23). Obstrüksiyon durumunda ortaya çıkan ve dolaşım fonksiyonu üstlenen KKD'nin fonksiyonel önemine yönelik yapılan çalışmalarda net sonuçlar alınamamıştır. Koroner arter hastalığında KKD varlığının angina eşiği, egzersiz kapasitesi, aritmi gelişimi ve ani ölüm üzerine etkilerine yönelik yapılan çalışmalarda net sonuçlar elde edilememiştir (5-19). Biz çalışmamızda KAH'lı hastalarda KKD varlığının ve evresinin LV fonksiyonları üzerinde olumlu yönde bir etkisinin olduğunu saptayamadık.

Koroner arter hastalığı durumunda KKD gelişmesinin, KKD olmayan gruba göre angina, kalp yetersizliği, aritmi gibi komplikasyonlara karşı, kısmen de olsa koruyucu olması beklenir.

Flameng ve ark. (24), KKD ile sağlanan perfüzyonun % 90 darlık bulunan bir koronerin sağladığı perfüzyona eşit olduğunu saptadılar. Bu kanıt, KAH'da KKD varlığı durumunda infarkt alanında canlı hücrelerin bulunmasını ve LV fonksiyonlarının KKD olmayan gruba göre daha iyi korunması gerektiği sonucunu doğurur (25,26).

Biz çalışmamızda KAH'lı hastalarda KKD varlığı durumunda LV fonksiyonlarının, KKD olmayan gruba göre daha iyi, korunmuş olacağını umuyorduk. Sonuçta böyle bir etki saptamadığımız gibi KKD olan grupta LV volümlerinin yüksek olduğunu EF'nin daha düşük olduğunu gördük. Diyastolik fonksiyon parametreleri bakımından da hem global hem de bölgesel miyokardiyal fonksiyonlar KKD olan grupta daha bozuk olarak izlendi. Sonuçlarımız KAH'da KKD varlığının LV fonksiyonlarının korunmasında yeterli olmadığı yönündeydi. Hatta KKD gelişiminin en iyi olduğu grupta LV fonksiyonlarında bozulma daha fazlaydı. Biz bu sonucu KKD'nin LV fonksiyonlarının korunmasında bir rolü olmamakla beraber, KKD gelişmiş hastalarda KAH'ın etkilerinin uzun dönemde belki de KKD gelişmesini sağlayan faktörlerin etkisiyle (muhtemel tekrarlayan iskemiler) KKD saptanmayan gruba göre daha fazla olmasına bağladık. Bu olasılık KKD saptanmayan grubun sol ventrikül global ve bölgesel miyokardiyal sistolik fonksiyonlarının KKD bulunanlara göre neden daha iyi olduğunu da açıklayabilir. Yine KAH'da miyokard infarktüsü sonucu LV fonksiyonlarında bozukluk

gelişmesi akut bir olaydır, KKD gelişimi ise kronik bir olaydır.

Sonuçlarımız üzerinde etkili olabilecek bir diğer faktör KKD'nin saptanmasındaki yetersizliktir. Anjiyografik olarak saptanan kollateraller toplam kollateral ağın sadece küçük bir parçasını oluştururlar. Zira anjiyografik olarak intramural kollateralleri izlemek mümkün değildir (35). Ayrıca, kollaterallerin anjiyografik olarak görünür hale gelmesi için 100 mm çapın üzerine çıkması gerekir; daha küçük çaplı kollateraller anjiyografik olarak izlenemezler (35). Sadece anjiyografik olarak izlenebilen kollateralleri dikkate alarak KKD'nin LV fonksiyonları üzerinde koruyucu etkisinin olmadığına yönelik sonucumuz benzer pek çok çalışmanın sonucu ile uyumlu bulunmuştur. (10, 32-35). Ayrıca hasta sayısının azlığı ve koroner arter darlık derecesinin görece geniş tutulmuş olması da çalışmamızın diğer bir kısıtlamasıdır. Yine de gruplar arasında koroner darlık derecesi bakımından farklılık saptanmamış olup, bu bulgularla sonuç olarak koroner arter hastalığında KKD varlığının ve kalitesinin LV fonksiyonları üzerinde olumlu bir etkisinin olmadığı kanaatine varıldı. Bu konuda kollateral yapıyı daha ayrıntılı gösterebilecek daha ileri yöntemlerle yapılacak yeni çalışmalara gereksinim vardır.



**KAYNAKLAR**

1. Aytan Y, Koşar F. Kollateral dolaşım. MN Kardiyoloji 2000;7:64-70
2. Tandoğan I, Altınok T, Aslan H ve ark. Koroner Arter Hastalığında Kollateral Dolaşım Varlığının Sol Ventrikül Fonksiyonları Üzerine Etkisi Olabilir mi? Anadolu Kardiyol Derg 2002;2: 91-5
3. MacDonald RG, Hill JA, Feldman RL ST segment response to acute coronary occlusion: coronary hemodynamic and angiographic determinants of direction of ST segment shift. Circulation 1986; 74: 973-9
4. Rentrop KP, Thornton JC, Feit F ve ark. Determinants and protective potential of coronary arterial collaterals as assessed by an angioplasty model. Am J Cardiol 1988; 61: 677-84
5. Borer JS, Bacharach SL, Green MV ve ark. Effect of septal myotomy and myectomy on left ventricular systolic function at rest and during exercise in patients with IHSS. Circulation 1979; 60: 82-7
6. Waiaright RJ, Maisey MN, Edwards AC ve ark. Functional significance of coronary collateral circulation during dynamic exercise evaluated by thallium-201 myocardial scintigraphy. Br Heart J 1980; 43: 47-55
7. Werner GS, Richartz BM, Gastmann O ve ark. Figulla HR. Immediate changes of collateral function after successful recanalization of chronic total coronary occlusions. Circulation 2000; 102: 2959-65
8. Carroll RJ, Verani MS, Falsetti HL The effect of collateral circulation on segmental left ventricular contraction. Circulation 1974 ; 50: 709-813
9. Frick MH, Korhola O, Valle M ve ark. Radiologically detected collaterals and regional myocardial flow responses to ischaemia in ischaemic heart disease. Ann Clin Res 1976; 8: 241-7
10. Frick MH, Valle M, Korhola O ve ark. Analysis of coronary collaterals in ischaemic heart disease by angiography during pacing induced ischaemia. Br Heart J 1976; 38: 186-96
11. Helfant RH, Vokonas PS, Gorlin R Functional importance of the human coronary collateral circulation. N Engl J Med 1971; 284: 1277-81
12. Levin DC, Kauff M, Baltaxe HA Coronary collateral circulation. Am J Roentgenol Radium Ther Nucl Med 1973; 119: 463-73.
13. Knoebel SB, McHenry PL, Phillips JF ve ark. Coronary collateral circulation and myocardial blood flow reserve. Circulation 1972; 46: 84-94.
14. Iskandrian AS, Tendler S, Mintz GS ve ark. Significance of collateral circulation in patients with left main coronary artery disease. Cathet Cardiovasc Diagn 1978; 4: 135-41.
15. Weintraub WS, Hattori S, Agarwal JB ve ark. The effects of nifedipine on myocardial blood flow and contraction during ischemia in the dog. Circulation 1982; 65: 49-53
16. Garza DA, White FC, Hall RE ve ark. Effect of coronary collateral development on ventricular fibrillation threshold. Basic Res Cardiol 1974 ; 69: 371-8
17. Bloor CM Functional significance of the coronary collateral circulation. A review. Am J Pathol 1974 ; 76: 561-88
18. Rentrop KP, Cohen M, Blanke H ve ark. Changes in collateral channel filling immediately after controlled coronary artery occlusion by an angioplasty balloon in human subjects. J Am Coll Cardiol 1985 ; 5: 587-92
19. Sezer M, Nişancı Y, Umman B ve ark. Diyabetes mellitusta azalmış koroner kollateral damar açılma kapasitesi: Defektif iskemik tolerans için bir kanıt. Anadol Kardiyol Derg 2004;4:54-8

20. Mizuno K, Horiuchi K, Matui H ve ark. Role of coronary collateral vessels during transient coronary occlusion during angioplasty assessed by hemodynamic, electrocardiographic and metabolic changes. *J Am Coll Cardiol* 1988 ; 12: 624-8
21. de Bruyne B, Meier B, Finci L ve ark. Potential protective effect of high coronary wedge pressure on left ventricular function after coronary occlusion. *Circulation* 1988; 78: 566-72
22. Weisman HF, Bush DE, Mannisi JA ve ark. Healy B. Cellular mechanisms of myocardial infarct expansion. *Circulation* 1988; 78: 186-201
23. Charney R, Cohen M The role of the coronary collateral circulation in limiting myocardial ischemia and infarct size. *Am Heart J* 1993;126: 937-45
24. Goldberg HL, Goldstein J, Borer JS ve ark. Functional importance of coronary collateral vessels. *Am J Cardiol* 1984; 53: 694-9
25. Lee CW, Park SW, Cho GY ve ark. Pressure-derived fractional collateral blood flow: a primary determinant of left ventricular recovery after reperfused acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2000; 35: 949-55
26. Hirai T, Fujita M, Nakajima H ve ark. Importance of collateral circulation for prevention of left ventricular aneurysm formation in acute myocardial infarction. *Circulation* 1989; 79: 791-6
27. Kyriakedes ZS, Kremastinos DT, Kollettis TM ve ark. Acute endothelin reseptor antagonism prevents the normal reduction of myocardial ischemia on repeated balon inflations during angioplasty. *Circulation* 2000;102:1937-43
28. Billinger M, Fleisch M, Eberli FR ve ark. Is the development of myocardial tolerans to repeated ischemia in humans due to preconditioning or to collateral recruitment. *J Am Coll Cardiol* 1999;33:2500-7
29. Alam M, Wardell J, Andersson E ve ark. Right ventricular function in patients with first inferior myocardial infarction: assessment by tricuspid annular motion and tricuspid annular velocity. *Am Heart J* 2000;139: 710-5
30. Dağdelen S, Eren N, Karabulut H, ve ark. Sol ventrikül hipertrofisi ile diyastolik fonksiyonları arasındaki ilişkinin yeni ekokardiyografik yaklaşımlarla değerlendirilmesi *Türk Kardiyol Dern Arş* 2001; 29: 173-80
31. Cicala S, Galderisi M, Caso P ve ark. Right ventricular diastolic dysfunction in arterial systemic hypertension: analysis by pulsed tissue Doppler. *Eur J Echocardiogra* 2002; 3:135-42
32. Vinereanu D, Khokhar A, Fraser AG. Reproducibility of pulsed wave tissue Doppler echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 1999;12:492-9
33. Nagueh SF, Middleton KJ, Kopelen HA ve ark. Doppler tissue imaging: a noninvasive technique for evaluation of left ventricular relaxation and estimation of filling pressures. *J Am Coll Cardiol* 1997;30:1527-33
34. Garcia- Fernandez MA, Azevedo J, Moreno M ve ark. Regional diastolik function in ischaemic heart disease using pulsed wave Doppler tissue imaging. *Eur Heart J* 1999; 20:496-505
35. Witte KK, Nikitin NP, De Silva R ve ark. Exercise capacity and cardiac function assessed by tissue Doppler imaging in chronic heart failure. *Heart*. 2004; 90: 1144-50

# HASTANE İNFEKSİYON ETKENİ OLARAK İZOLE EDİLEN NON-FERMENTATİF GRAM NEGATİF BAKTERİLERDE SİPROFLOKSASİN, OFLOKSASİN VE LEVOFLOKSASİNİN İN-VİTRO ETKİNLİĞİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

Özlem Kurt Azap\* ❖ Funda Timurkaynak\* ❖ Hande Arslan\* ❖  
Sedef Özbalıkcı Karaman\*

## ÖZET

Hastane infeksiyonlarından izole edilen non-fermentatif bakteriler üzerine uzun süredir kullanımda olan siprofloksasin (SİP) ve ofloksasin (OFL) ile son yıllarda kullanıma giren levofloksasinin (LEV) in-vitro etkinliğinin karşılaştırılması amaçlandı.

Çalışmaya Ocak 2001-Ocak 2003 tarihlerinde hastane infeksiyon etkeni olarak izole edilen 228 nonfermentatif bakteri suşu (107 *Pseudomonas aeruginosa*, 86 *Acinetobacter baumannii*, 26 *Stenotrophomonas maltophilia*, 9 *Burkholderia cepacia*) alındı. Tüm izolatlar standart mikrobiyolojik yöntemlerle tiplendirildi. Bakteriler çalışma gününe kadar -20 °C'de saklandı. Antibiyotik tozları üretici firmalardan (siprofloksasin Bayer, ofloksasin ve levofloksasin Aventis) sağlandı. MK değerleri agar dilüsyon yöntemi ile Muller-Hinton agar kullanılarak belirlendi. Antibiyotik duyarlılık sınırları NCCLS kriterlerine göre okundu. Kontrol suşu olarak *P.aeruginosa* ATCC 27853 ve *E. coli* ATCC 25922 kullanıldı.

*P. aeruginosa* için siprofloksasinin en düşük MK50 ve MK90 değerlerine sahip antibiyotik olduğu belirlendi. *Acinetobacter baumannii* için çalışılan üç kinolonun da MK50 ve MK90 değerlerinin duyarlılık sınırının üzerinde olduğu gözlemlendi. *S. maltophilia* ve *B. cepacia*'ya karşı en iyi in-vitro etki OFL ve LEV ile sağlandı.

Siprofloksasinin *P. aeruginosa* infeksiyonları için hala en etkili antibiyotik olduğu belirlendi. *S. maltophilia* ve *B. cepacia* ile gelişen infeksiyonların tedavisinde ofloksasin ve levofloksasin iyi bir alternatif olabilir.

**Anahtar Kelimeler:** MK, Kinolon Duyarlılığı, Non-Fermentatif Bakteri

## SUMMARY

### Comparison In-Vitro Activities of Ciprofloxacin, Ofloxacin and Levofloxacin Against Non-Fermentative Bacteria Isolated From Nosocomial Infections

To compare the in-vitro activities of new broad spectrum (levofloxacin, LEV) and previously developed (ciprofloxacin CIP, ofloxacin OFX) quinolones against clinical isolates of non-fermentative bacteria.

Two hundred twenty eight nonfermentative bacteria (107 *Pseudomonas aeruginosa*, 86 *Acinetobacter baumannii*, 26 *Stenotrophomonas maltophilia*, 9 *Burkholderia cepacia*) recovered from clinical isolates between January 2001 to January 2003 were studied. All isolates were identified by standard methods and kept frozen at -20 °C until use. Antibiotic powders were provided by their respective manufacturers (CIP Bayer, OFX and LEV Aventis). MICs were determined by agar dilution method on Muller-Hinton agar and results were interpreted according to the recommendations of NCCLS. Control strains were *P. aeruginosa* ATCC 27853 and *E. coli* ATCC 25922.

Ciprofloxacin was the most active compound tested against *P. aeruginosa*, while levofloxacin and ofloxacin showed the best in-vitro activity against *S. maltophilia* and *B. cepacia*. We also found high MIC values for all quinolones tested against *A. baumannii*

According to our results CIP is still the most effective quinolone against *P. aeruginosa*. Levofloxacin and ofloxacin could become therapeutic options for treating infections due to *S. maltophilia* and *B. cepacia*.

**Key Words:** MIC, Non-Fermentative Bacteria, Quinolone Susceptibility

\* Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Mikrobiyoloji ve Infeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalı

Son yıllarda non-fermentatif gram negatif bakteriler (*Pseudomonas aeruginosa*, *Stenotrophomonas maltophilia*, *Acinetobacter baumannii*, *Burkholderia cepacia*) hastane infeksiyon etkeni olarak sık karşımıza çıkmaktadır. Bir çok antibiyotige dirençli olduklarından bu bakteriler ile gelişen infeksiyonlarda tedavi güçlüğü yaşanmaktadır. Kinolonlar antibiyotik seçeneğinin çok kısıtlı olduğu *Stenotrophomonas maltophilia* infeksiyonları da dahil olmak üzere dirençli non-fermentatif bakteri infeksiyonlarında önemli bir tedavi alternatifi haline gelmişlerdir (1, 2).

Bu çalışmada uzun süredir kullanımda olan siprofloksasin (SİP) ve ofloksasin (OFL) ile son yıllarda kullanıma giren levofloksasinin (LEV) non-fermentatif bakteriler üzerine in-vitro etkinliğinin karşılaştırılması amaçlanmıştır.

#### MATERYAL VE METOD

Çalışmaya Ocak 2001-Ocak 2003 tarihlerinde hastane infeksiyon etkeni olarak farklı tarihlerde, farklı yoğun bakım ünitelerinden, her hastadan tek seferde izole edilen ve antibiyotik duyarlılık paternleri farklı olan 228 nonfermentatif bakteri suşu (107 *Pseudomonas aeruginosa*, 86 *Acinetobacter baumannii*, 26 *Stenotrophomonas maltophilia*, 9 *Burkholderia cepacia*) alındı. Etkenlerin %31'i derin trakeal aspirat, %26'sı kan, %18'i kateter, %9'u idrar, %9'u yara ve %7'si abse örneklerinden izole edildi. Klinik örneklerden izole edilen, EMB agarda laktoz negatif olduğu belirlenen, sitokrom oksidaz testleri değerlendirilen ve şeker fermantasyonuna göre non-fermentatif olduğu saptanan mikroorganizmalar tür düzeyinde tiplendirme için otomatize sisteme (BBL Crystal (Becton-Dickonson)) alındı (3). Bakteriler çalışma gününe kadar -20 °C'de saklandı. Antibiyotik tozları üretici firmalardan (Siprofloksasin Bayer, ofloksasin ve levofloksasin

Aventis) sağlandı. Bakteri süspansiyonu izolatların gecelik subkültürlerinden alınan kolonilerin 0.5 Mc Farland bulanıklığına eşit olacak şekilde serum fizyolojik içinde hazırlandı. Besiyeri olarak Muller-Hinton agar kullanıldı. Bakteri inokulumları steril plastik özelerle siprofloksasin için 0.25-16 mg/L, ofloksasin ve levofloksasin için 0.5-32 mg/L antibiyotik içeren agar plaklarına ekildi. Her antibiyotik için antibiyotik içermeyen kontrol agar plağı hazırlandı. Plaklar 35°C'de 24 saat inkübe edildi. Minimum inhibitör konsantrasyon (MİK) gözle görülür üremenin olmadığı en düşük antibiyotik konsantrasyonu olarak tanımlandı. Antibiyotik duyarlılık sınırları NCCLS M100-S13'e göre okundu (4). İzolatların %50'sini inhibe eden en düşük antibiyotik konsantrasyonu MİK50, %90'nını inhibe eden en düşük konsantrasyon ise MİK90 olarak tanımlandı. Kontrol suşu olarak *P. aeruginosa* ATCC 27853 ve *E. coli* ATCC 25922 kullanıldı.

#### SONUÇLAR

Çalışılan bakterilerin MİK50 ve MİK90 değerleri tabloda özetlendi.

*P. aeruginosa* için çalışılan tüm kinolonların MİK90 değerleri yüksek idi. Siprofloksasinin en düşük MİK50 ve MİK90 değerlerine sahip antibiyotik olduğu belirlendi ve LEV'in duyarlılık yüzdesi SİP'e yakın bulundu.

*A. baumannii* için çalışılan üç kinolonun da MİK50 ve MİK90 değerlerinin duyarlılık sınırının üzerinde olduğu gözlemlendi. Çalışılan suşların yalnızca %8'inde duyarlılık saptandı.

*S. maltophilia*'ya karşı en iyi in-vitro etki OFL ve LEV ile sağlandı. Suşların duyarlılık oranı sırasıyla %96 ve %81 idi. Benzer şekilde *B. cepacia* için OFL'in MİK90 değerinin SİP'den 2, LEV'den 4 kat düşük olduğu ve suşların %89'unun duyarlı olduğu belirlendi.

**Tablo 1:** Non-fermentatif bakterilerin MIC 50 and MIC90 değerleri

Bakteri (n)	Antibiyotik	MIC (mg/L)			Duyarlılık %
		MİK 50	MİK 90	Aralık	
P.aeruginosa(107)	SİP	0.25	16	<0.25->16	74
	OFL	1	32	<0.5->32	47
	LEV	1	32	<0.5->32	73
A.baumannii (86)	SİP	16	16	0.25->32	8
	OFL	8	16	<0.5->32	8
	LEV	16	32	<0.5->32	9
S.maltophilia (26)	SİP	2	4	1->16	12
	OFL	1	1	1->32	96
	LEV	1	4	1-32	81
B.cepacia (9)	SİP	2	16	1->16	22
	OFL	2	8	<0.5-8	89
	LEV	4	32	1-32	11

## TARTIŞMA

Günümüzde non-fermentatif bakteriler nozokomiyal infeksiyon etkenleri içinde önemli bir grubu oluşturmaktadır. Bu mikroorganizmalarda gözlenen çoklu antibiyotik direnci tedavi güçlüğüne neden olmaktadır. Kinolonlar bu bakterilerle gelişen nozokomiyal infeksiyonların tedavisinde iyi in-vitro aktiviteleri nedeniyle tercih edilmektedir. Ancak siprofloksasin başta olmak üzere bu antibiyotik grubuna dünyada ve ülkemizde giderek artan direnç oranları bildirilmektedir (5-9). Son yıllarda farklı bakteri türlerine güçlü potensiyel etkiye sahip olan geniş spektrumlu kinolonlar geliştirilmiştir. Bu yeni jenerasyondan olan levofloksasin ülkemizde son dört yıldır klinik kullanımda yerini almıştır.

P. aeruginosa'ya karşı kinolonların in-vitro aktivitesinin araştırıldığı çalışmalarda oldukça farklı duyarlılık oranları elde edilmiştir. Karlowsky ve arkadaşlarının (10) çalışmasında Pseudomonas ve Acinetobacter suşlarında yıllar içerisinde gelişen direnç oranları incelenmiş ve kinolon grubu antibiyotiklere karşı diğer grup antibiyotiklere göre dirençte hızlı bir artış olduğu ve MİK90 değerlerinde belirgin yükselme olduğu belirlen-

miştir. Etkinliğin karşılaştırıldığı çalışmalarda siprofloksasinin in-vitro etkinliği en iyi olan kinolon olduğunun belirlendiği çalışmaların yanı sıra (5,8) levofloksasinin siprofloksasine yakın etkinliğe sahip olduğunu gösteren çalışmalar da bulunmaktadır (7,11,12). Ofloksasin ise antipseudomonal etkinlik açısından en az etkili kinolon olarak belirlenmiştir (5,13,14). Çalışmamızda siprofloksasinin MİK50 ve MİK90 değerleri (sırasıyla 4 kat ve 2 kat) levofloksasin ve ofloksasine göre düşük olduğu saptandı. Ancak levofloksasinin duyarlılık yüzdesi siprofloksasin ile benzer idi.

A. baumannii bir çok antibiyotiğe dirençli olması ve salgınlar yapabilmesi nedeniyle hastane infeksiyon etkeni olarak özel bir yere sahiptir (15,16). Bu infeksiyonların tedavisinde karbapenemler, kinolonlar ve aminoglikozidler ilk seçenek olarak kullanılmaktadır. Artan kinolon direnci bu bakteri için de sorun olmaya başlamıştır (10). Yapılan çalışmalarda siprofloksasin, levofloksasin ve ofloksasin için %50'nin altında duyarlılık oranları ve yüksek MİK düzeyleri saptanmıştır (8,11). Heineman ve arkadaşlarının (15) çalışmasında yeni kinolonlardan klinafloksasin ve

levofloksasinin in-vitro aktivitesinin siprofloksasine göre daha iyi olduğu belirlenmiştir. Çalışmamızda *Acinetobacter* suşlarının test edilen kinolonlara duyarlılık oranının %10'nun altında olduğu saptanmıştır.

*S. maltophilia* özellikle yoğun bakım ünitelerinde ventilasyon veya kateterizasyon uygulanan hastalarda infeksiyon etkeni olarak karşımıza çıkmaktadır. Bu bakteri beta-laktamlar ve aminoglikozidler gibi bir çok antibiyotiğe doğal dirençlidir ve az sayıda tedavi seçeneği bulunmaktadır. *S. maltophilia*'nın etken olduğu infeksiyonlarda kinolonlar tek başlarına ya da diğer antibiyotiklerle kombinasyon yapılarak tedavi alternatifi olmuştur (17). Kinolonların bu bakteriye etkinliğinin araştırıldığı çalışmalarda siprofloksasine oldukça değişken duyarlılık oranları (%25-79) bildirilmekte (7,11) ve yeni kinolonların (levofloksasin, moksifloksasin, klinafloksasin gibi) daha iyi in-vitro aktiviteye sahip olduğu belirtilmektedir (1,12,17,18). Schmitz (11) ve

Hoban'ın (19) çalışmalarında ise bu bakterinin levofloksasin ve ofloksasine siprofloksasinden daha yüksek duyarlılık oranlarına sahip olduğu gösterilmiştir. Çalışmamızda da benzer şekilde, *S. maltophilia*'ya in-vitro etkinliği en iyi olan ajanlar levofloksasin ve ofloksasin olarak belirlenmiştir.

B. cepacia için kinolon duyarlılığı ile ilgili az sayıda çalışma yapılmıştır. Bu çalışmalarda kinolon duyarlılığının oldukça düşük olduğu görülmüştür (7,19). Çalışmamızda da siprofloksasin ve levofloksasine oldukça düşük duyarlılık oranları saptadık ancak ofloksasine duyarlılık oranı oldukça yüksek idi. Suş sayımızın azlığı nedeniyle bu veri değerlendirilememiştir.

Sonuç olarak *A. baumannii* dışındaki non-fermentatif bakterilerle gelişen infeksiyonların tedavisinde levofloksasin iyi bir alternatif olabilir. Direnç gelişiminin hızı göz önüne alındığında bu bakteri grubu için düzenli surveyans çalışmalarının önemi ortaya çıkmaktadır.

**KAYNAKLAR**

1. Weiss K, Restieri C, De Carolis E ve ark. Comparative activity of new quinolones against 326 clinical isolates of *Stenotrophomonas maltophilia*. *J Antimicrob Chemother*. 2000 ;45:363-5
2. Hooper DC. Clinical applications of quinolones. *Biochim Biophys Acta* 1998; 1400: 45-61
3. National Committee for Clinical Laboratory Standards. Methods for dilution antimicrobial susceptibility tests for bacteria that grow aerobically - Sixth Edition: Approved Standard M7-A6. NCCLS PA, USA.2003
4. Koneman EW, Allen SD, Janda WM, Schreckenberger PC, Winn WC. The nonfermentative Gram negative bacilli. In *Diagnostic Microbiology* eds. Fifth edition, Lippincott New York 1997: 253-320
5. Swiatlo E, Moore E, Watt J ve ark. In vitro activity of four fluoroquinolones against clinical isolates of *Pseudomonas aeruginosa* determined by the E test. *Int J Antimicrob Agents* 2000; 15:73-6
6. Thomson CJ. The global epidemiology of resistance to Siprofloxacin and the changing nature of antibiotic resistance: a 10 year perspective *J Antimicrob Chemother* 1999;43 Suppl A:31-40
7. Isenberg HD, Alperstein P, France K. In vitro activity of ciprofloxacin, levofloxacin, and trovafloxacin, alone and in combination with beta-lactams, against clinical isolates of *Pseudomonas aeruginosa*, *Stenotrophomonas maltophilia*, and *Burkholderia cepacia*. *Diagn Microbiol Infect Dis* 1999;33:81-6
8. Gonullu N, Aktas Z, Salcioglu M ve ark. Comparative in vitro activities of five quinolone antibiotics, including gemifloxacin, against clinical isolates. *Clin Microbiol Infect* 2001;7: 499-503
9. Arda B, Yamazhan T, Ulusoy S ve ark. Yoğun bakım ünitelerinden izole edilen *P.aeruginosa* ve *Acinetobacter* türlerinin antibiyotik duyarlılığındaki dört yıllık değişim (1995 ve 1999) Hastane infeksiyonları *Derg* 2001; 5: 49-53
10. Karlowsky JA, Draghi DC ve ark. Surveillance for antimicrobial susceptibility among clinical isolates of *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter baumannii* from hospitalized patients in the United States, 1998 to 2001 *Antimicrob Agents Chemother* 2003; 47: 1681-8
11. Schmitz FJ, Verhoef J, Fluit AC Comparative activities of six different fluoroquinolones against 9.682 clinical bacterial isolates from 20 European university hospitals participating in the European SENTRY surveillance programme. The SENTRY participants group *Int J Antimicrob Agents* 1999 ;12: 311-7
12. Gesu GP, Marchetti F, Piccoli L ve ark. Levofloxacin and ciprofloxacin in vitro activities against 4,003 clinical bacterial isolates collected in 24 Italian laboratories *Antimicrob Agents Chemother* 2003; 47: 816-9
13. Hoogkamp-Korstanje JA In-vitro activities of ciprofloxacin, levofloxacin, lomefloxacin, ofloxacin, pefloxacin, sparfloxacin and trovafloxacin against gram-positive and gram-negative pathogens from respiratory tract infections. *J Antimicrob Chemother* 1997 ;40: 427-31
14. Segatore B, Setacci D, Perilli M ve ark. Italian survey on comparative levofloxacin susceptibility in 334 clinical isolates of *Pseudomonas aeruginosa*. *Antimicrob Agents Chemother* 1999 ;43:428-31

15. Heinemann B, Wisplinghoff H, Edmond M ve ark. Comparative activities of ciprofloxacin, clinafloxacin, gatifloxacin, gemifloxacin, levofloxacin, moxifloxacin, and trovafloxacin against epidemiologically defined *Acinetobacter baumannii* strains. *Antimicrob Agents Chemother* 2000; 44: 2211-3
16. Villers D, Espaze E, Coste-Burel M ve ark. Nosocomial *Acinetobacter baumannii* infections: microbiological and clinical epidemiology. *Ann Intern Med* 1998 ;129:182-9
17. Valdezate S, Vindel A, Baquero F ve ark. Comparative in vitro activity of quinolones against *Stenotrophomonas maltophilia*. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1999;18: 908-11
18. Bonfiglio G, Cascone C, Azzarelli C ve ark. Levofloxacin in vitro activity and time-kill evaluation of *Stenotrophomonas maltophilia* clinical isolates. *J Antimicrob Chemother* 2000; 45:115-7
19. Hoban DJ, Bouchillon SK, Johnson JL ve ark. Poupard JA; Gemifloxacin Surveillance Study Research Group. Comparative in vitro activity of gemifloxacin, ciprofloxacin, levofloxacin and ofloxacin in a North American surveillance study. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2001; 40:51-7



# ANKARA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ HALK SAĞLIĞI ANA BİLİM DALI AİLE PLANLAMASI ÜNİTESİNE 1999-2002 ARASINDA YAPILAN BAŞVURULARIN DEĞERLENDİRİLMESİ

Oya Özdemir\* ❖ Esin Ocaktan\* ❖ Deniz Çalışkan\*\* ❖ Ferda Özyurda\*\*\*

## ÖZET

Bu çalışmada, Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Halk Sağlığı Anabilim Dalı Aile Planlaması Ünitesine son dört yıldır yapılmış olan başvuruların değerlendirilmesi amaçlanmıştır. Tanımlayıcı tipte olan bu çalışmada, üniteye 01 Ocak 1999 ile 31 Ocak 2002 tarihleri arasında yapılmış olan başvurular kayıtlar üzerinden geriye dönük olarak incelenmiş; başvuran kişilerin demografik ve doğurganlık özellikleri, yöntem kullanma durumları ve başvuru nedenleri değerlendirilmiştir. Dört yıllık süre içerisinde, 2478'i (%49.1) bölge dışından olmak üzere toplam 4868 kadın aile planlaması ünitesine başvurmuştur. Başvuranların yaş ortalaması  $30.2 \pm 7.0$ 'dir. Tüm grup için gebelik sayısı ortalaması  $2.53 \pm 1.6$  iken, bu rakam doğum sayısı için  $2.03 \pm 1.1$ , yaşayan çocuk sayısı için  $2.01 \pm 0.9$ , düşük için  $0.52 \pm 0.9$ , istemli düşük için  $1.26 \pm 1.2$ , kendiliğinden düşük için  $0.42 \pm 0.7$ 'dir. Başvuran kadınların %5.1'inin herhangi bir yöntem kullanmadığı görülmüştür. Kullanılan yöntemler içerisinde %31.9 ile kondom ilk sırayı almakta olup, bunu %23.2 ile rahim içi araç ile hap, %12.2 ile koitus interruptus izlemektedir. Sonuç olarak; aile planlaması ünitesine başvuran olguların doğurganlık özelliklerinin Türkiye Nüfus Sağlık Araştırması-1998 verileri ile karşılaştırıldığında kentsel alan için verilen ortalamalardan daha iyi düzeyde olduğu, benzer durumun yöntem kullanma düzeyi içinde geçerli olduğu görülmüştür. Bölgede 1988 ve 1995 yıllarında yapılmış olan çalışmalarda göz önüne alınarak bu sonuçlar ışığında, düzenli-süreklili hizmet sunumunun aile planlaması hizmetinde kullanımı artırdığı ve etkin yöntem kullanma durumunu olumlu yönde etkilediği sonucuna varılmıştır.

**Anahtar Kelimeler:** Aile Planlaması, Yöntem Kullanma Durumu, Poliklinik Hizmetleri

## SUMMARY

**The Evaluation of Admissions to Ankara University School of Medicine Public Health Family Planning Unit Between 1999-2002**

In this study, it is aimed to evaluate the admissions to Ankara University School of Medicine Public Health Family Planning Unit between 1999-2001 years. This is a descriptive research and performed on the records of women who admissions to family planning unit between 01.01.1999-31.01.2002 in order to investigate that women's demographic and reproductive characteristics, the status of contraceptive methods usage and reasons of applies to this unit. It is found that the number of women to family planning polyclinic was 4868 in last four years and, 2478 of all women were external (49.1%) and the mean age of women's was  $30.2 \pm 7$  years, the mean number of some reproductive properties were as follows: pregnancy  $2.53 \pm 1.6$ , parity  $2.03 \pm 1.1$ , living child  $2.01 \pm 0.9$ , abortus  $0.52 \pm 0.9$ , provoked abortus  $1.26 \pm 1.2$  and spontan abortus  $1.26 \pm 1.2$ . 5.1% of all women didn't use any of contraceptive methods. The contraceptive methods were condom (31.9%), intrauterin device (23.2%) and coitus interruptus (12.2%). As a conclusion, the results of reproductive characteristics and status of contraceptive methods usage of the study group has good level when compared the results of Population Health Research of Turkey-1998. When the previous studies are taken into consideration which are performed at the same health center area in 1988 and 1995, it is seen that family planning usage is increased and, use of effective methods is influenced positively by this family planning unit has been working with regularly and continuously.

**Key Words:** Family Planning, Status of Contraceptive Method Usage, Polyclinic Services

Türkiye'de erken yaş gebelikleri, sık aralıklarla gebelik ve doğum, çok çocukluluk ve istenmeyen gebelik gibi, iyi bir aile planlaması programı ile önlenebilecek sorunlar varlığını sürdürmektedir. Türkiye'de üreme çağındaki 15-49 yaş arası kadın

nüfusu 18 milyondur ve ülke nüfusunun %27.4'ünü oluşturmaktadır. Aynı zamanda, Ana Çocuk Sağlığı göstergelerinin düzeyi ve yüksek olan nüfus artış hızı, aile planlaması hizmetlerine, diğer sağlık hizmetleri arasında öncelik vermeyi

\* Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Halk Sağlığı ABD Uz. Dr.

\*\* Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Halk Sağlığı ABD Yrd. Doç. Dr.

\*\*\* Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Halk Sağlığı ABD Prof. Dr.

gerektirmektedir (1-3).

Türkiye’de nüfus ve aile planlaması konularına, ilk kez 1965 yılında kabul edilen ve 1982 yılında yeniden düzenlenen yasa ile destek ve önem verilmiş olup; aile planlaması hizmetleri, halen ülke genelinde ağırlıklı olarak birinci basamak sağlık hizmetleri kapsamında ele alınmaktadır. Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Halk Sağlığı Anabilim Dalı’nın eğitim ve araştırma bölgesine yönelik aile planlaması hizmetlerinin sunumu 1981 yılından bu yana, Anabilim Dalımız Aile Planlaması Ünitesinde Halk Sağlığı öğretim üye ve elemanları tarafından yürütülmektedir. Bu üniteye, eğitim ve araştırma bölgesinde oturanların yanı sıra, bölge dışından da yoğun başvurular olmaktadır. Başvuranlara; gebeliği önleyici yöntemler konusunda genel danışmanlık, seçilen yöntemler ile ilgili yönetime özel danışmanlık, düzenli ve sürekli izlem danışmanlığı hizmetleri verilmekte, kadın sağlığı ile ilgili olarak tanı ve tedavi hizmetleri sunulmakta ve ayrıca başvuranlara ait kayıtlar doldurulup, saklanmaktadır.

Gebeliği önleyici yöntem kullanımının artırılması; hizmet niteliğinin yükseltilmesi ve sürekliliğinin sağlanması ile mümkün olacaktır. Bu çalışmada Ankara ilinde yarı kentsel bir bölge

eye hizmet sunan Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Halk Sağlığı Anabilim Dalı Aile Planlaması Ünitesine yapılmış olan başvuruların değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

#### MATERYAL VE METOD

Tanımlayıcı tipte olan bu çalışmada, Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Halk Sağlığı Aile Planlaması Ünitesine 01 Ocak 1999-31 Ocak 2002 tarihleri arasında yapılmış olan başvuruların, kayıtlar üzerinden retrospektif olarak incelenmesi amaçlanmıştır ve başvuranların demografik ve doğurganlık özellikleri ile gebeliği önleyici yöntem kullanma durumları değerlendirilmiştir. Verilerin değerlendirilmesi istatistikî olarak “Pearson” “ki-kare” testi ile yapılmıştır.

#### BULGULAR

Çalışma grubunda yer alan toplam 4868 kadının yaş ortalaması  $30.2 \pm 7.0$ ’dır (minimum 15, maksimum 87) ve %49.3’ü 21-30 yaş grubundadır. Başvuranların %63.2’sini okur yazar olmayan, okur yazar ve ilkökul mezunu olan grubun oluşturduğu görülmüştür. İncelenen süre içerisinde başvuran kadınların %49.1’i hizmet bölgesinden ve %50.9’u bölge dışındadır (Tablo 1).

**Tablo 1:** Kadınların yaş, öğrenim durumları, yaşadıkları bölge ve başvuru yıllarına göre dağılımları

Özellikler (n=4868)	n	%
<b>Yaş</b>		
≤ 20	319	6.6
21-30	2399	49.3
31-40	1778	36.5
≥ 41	372	7.6
<b>Öğrenim durumu</b>		
İlkokul ve daha az	3074	63.2
Ortaokul ve daha ileri	1794	36.8
<b>Oturdukları bölgeye göre başvurular</b>		
Hizmet bölgesinden başvurular	2390	49.1
Bölge dışından başvurular	2478	50.9
<b>Yıllara göre başvurular</b>		
1999 yılı	1492	30.7
2000 yılı	1373	28.2
2001 yılı	926	19.0
2002 yılı	1077	22.1

Çalışma kapsamındaki kadınların büyük çoğunluğunun üç veya daha az gebeliği, doğumu, yaşayan çocuğu, isteyerek ve kendiliğinden düşüğü olduğu görülmektedir (Tablo 2). Tüm grup için ortalama gebelik sayısı  $2.53 \pm 1.6$ , ortalama doğum sayısı  $2.03 \pm 1.1$ , ortalama yaşayan çocuk sayısı  $2.01 \pm 0.9$ 'dur. Kadınların ortalama düşük sayısı  $0.52 \pm 0.9$  bulunmuş olup, bu ortalama istemli düşük için  $1.26 \pm 1.2$  ve kendiliğinden düşük için  $0.42 \pm 0.7$ 'dir.

Tablo 3'te kadınların başvurdukları sırada kullanmakta oldukları gebeliği önleyici yöntemlerin dağılımı verilmiştir. Buna göre, başvuran kadınların %5.1'i (247 kişi) herhangi bir yöntem kullanmamaktadır. Kullanılan yöntemler arasında %31.9 ile kondomun ilk sırayı aldığı görülmektedir. Bunu rahim içi araç ve kombine oral kontraseptifler (KOK) izlemektedir. Koitus interruptus (Kİ) yöntemi kullananların oranı ise %12.2 bulunmuştur.

Kadınların aile planlaması ünitesine başvuruları sırasında en fazla oranda kullandığı gözlenen dört gebeliği önleyici yöntemlere göre bazı özelliklerinin dağılımı Tablo 4'te verilmiştir. Buna göre,

20 yaş ve altındaki grupta Kİ yöntemini kullanma oranı; 41 yaş ve üzerindeki grupta ise kondom kullanma oranı diğer gruplara göre istatistiksel olarak daha yüksektir. Toplam gebelik sayısı, toplam doğum sayısı, toplam yaşayan çocuk sayısı, toplam düşük sayısı ve isteyerek düşük sayısı 4 ve daha fazla olanlarda diğer gruplara göre RİA kullanma oranı daha yüksek, KOK kullanma oranı daha düşük bulunmuştur.

Çalışma grubuna alınan kadınlara aile planlaması ünitesinde yapılan uygulamaların, bu üniteye başvurdukları sırada en fazla oranda kullandıkları gözlenen dört gebeliği önleyici yöntemlere göre dağılımı Tablo 5'te özetlenmiştir. Buna göre, herhangi bir gebeliği önleyici yöntem kullanan ve aile planlaması ünitesine başvuranların kullanmakta oldukları en sık dört yöntemin %35.2 ile kondom, %25.6 ile RİA, %25.6 ile KOK ve %13.6 ile Kİ olduğu görülmektedir. Başvuru sırasında kondom kullanmakta olan 1546 kadının %84.2'sine yeniden kondom verilmiş, %8.1'ine RİA uygulanmış, %2.0'sine KOK başlanmış ve %5.7'sine tedavi verilmiş olduğu görülmektedir.

**Tablo 2:** Kadınların doğurganlık özelliklerine göre dağılımları

Özellikler	n	%	Ortalama $\pm$ SD
<b>Toplam gebelik sayısı</b>			
1-3	3763	79.7	2.53 $\pm$ 1.6
4 ve üzeri	958	20.3	
<b>Toplam doğum sayısı</b>			
1-3	4341	92.2	2.03 $\pm$ 1.1
4 ve üzeri	367	7.8	
<b>Yaşayan çocuk sayısı</b>			
1-3	4416	93.9	2.01 $\pm$ 0.9
4 ve üzeri	285	6.1	
<b>Toplam düşük sayısı</b>			
1-3	1384	94.2	0.52 $\pm$ 0.9
4 ve üzeri	86	5.8	
<b>İsteyerek düşük sayısı</b>			
1-3	1117	96.5	1.26 $\pm$ 1.2
4 ve üzeri	54	3.5	
<b>Kendiliğinden düşük sayısı</b>			
1-3	267	91.1	0.42 $\pm$ 0.7
4 ve üzeri	32	8.9	

**Tablo 3:** Kadınların Başvurdukları Sırada Kullanmakta Oldukları Gebeliği Önleyici Yöntemlerin Dağılımı

Özellikler	n	%
Yöntem kullanmayan	247	5.1
Kondom	1546	31.9
Kombine oral kontraseptifler (KOK)	1124	23.2
Rahim içi araç (RİA)	1124	23.2
Koitus interruptus (Kİ)	593	12.2
Diğer*	234	4.4
Toplam	4838	100.0

\*Takvim yöntemi, enjekte edilen yöntemler, cerrahi sterilizasyon

**Tablo 4:** Aile planlaması ünitesine başvuru sırasında en fazla oranda kullanıldığı gözlenen dört gebeliği önleyici yöntemlere göre bazı özelliklerin dağılımı

Özellikler	Kondom		RİA		KOK		Kİ		$\chi^2$ ve p
	n	%	n	%	n	%	n	%	
Yaş									$\chi^2 = 166.16$ p = 0.000 SD = 9
≤20	72	28.6	58	23.0	54	21.5	68	26.9	
21-30	712	32.8	521	24.0	620	28.6	316	14.6	
31-40	621	37.5	426	5.7	442	26.7	168	10.1	
≥41	138	45.3	119	39.1	7	2.2	41	13.4	
Toplam doğum sayısı									$\chi^2 = 53.63$ p = 0.000 SD = 3
1-3	1271	35.8	853	24.1	973	27.4	450	12.7	
4 ve üzeri	272	32.6	270	32.3	150	17.9	143	17.2	
Toplam gebelik sayısı									$\chi^2 = 53.90$ p = 0.000 SD = 3
1-3	1435	35.2	1017	24.9	1091	26.8	529	13.1	
4 ve üzeri	108	34.9	106	34.3	31	10.1	64	20.7	
Yaşayan çocuk sayısı									$\chi^2 = 40.28$ p = 0.000 SD = 3
1-3	1433	35.1	1036	25.4	1079	26.4	537	13.1	
4 ve üzeri	87	36.6	86	36.1	22	9.2	43	18.1	
Toplam düşük sayısı									$\chi^2 = 10.15$ p = 0.01 SD = 3
1-3	1504	35.8	1050	24.9	1088	25.9	563	13.4	
4 ve üzeri	14	23.0	16	26.2	15	24.6	16	26.2	
İsteyerek düşük sayısı									$\chi^2 = 12.83$ p = 0.01 SD = 3
1-3	369	28.3	399	30.6	342	26.3	193	14.8	
4 ve üzeri	10	25.0	7	17.5	9	22.5	14	35.0	

Başvuru sırasında KOK kullanmakta olan 1124 kadının %92.3'üne yeni haplarının ve %4.1'ine tedavi verildiği, %2.4'üne RİA uygulandığı ve %1.2'sine kondom verildiği saptanmıştır.

RİA kullanan ve aile planlaması ünitesine başvuran 1124 kadının %85.5'ine tedavi ve %7.2'sine kondom verildiği, %4.4'üne yeniden RİA uygulandığı ve %2.9'una KOK başlandığı belirlenmiştir.

**Tablo 5:** Aile planlaması ünitesinde yapılan uygulamaların, başvuru sırasında en fazla oranda kullanıldığı gözlenen dört gebeliği önleyici yöntemlere göre dağılımı

Başvuru Sırasında Kadınların Kullandığı Gebeliği Önleyici Yöntemler	Başvuruda Yapılan Uygulamalar								Toplam	
	RIA Uygulaması		KOK başlanması		Kondom Verilmesi		Tedavi verilmesi			
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%*
Kondom	125	8.1	32	2.0	1301	84.2	88	5.7	1546	35.2
KOK	27	2.4	1037	92.3	14	1.2	46	4.1	1124	25.6
RIA	49	4.4	33	2.9	81	7.2	961	85.5	1124	25.6
Kİ	125	21.1	77	13.0	207	34.9	184	31.0	593	13.6
Toplam	326	7.4	1179	26.9	1603	36.5	1279	29.2	4387	100.0

\*Sütun yüzdesidir, diğerleri satır yüzdesidir.

Aile planlaması ünitesine başvurusu sırasında Kİ yöntemi ile korunmakta olan 593 kadının %34.9'una kondom verilmiş, %21.1'ine RIA uygulanmış ve %13.0'üne KOK başlanmış olduğu, böylece etkisiz bir yöntem olan Kİ ile korunmakta olan kadınların yaklaşık %70'inin modern bir gebeliği önleyici yöntemlere başladığı görülmektedir.

### TARTIŞMA

İncelenen süre içerisinde, aile planlaması polikliniğine başvuran toplam 4868 kadının yaş ortalaması  $30.2 \pm 7.0$ 'dir. Çalışmaya alınan kadınların doğurganlık özelliklerine bakıldığında (Tablo 2); ortalama gebelik sayısının  $2.53 \pm 1.6$ , ortalama doğum sayısının  $2.03 \pm 1.1$  ve ortalama yaşayan çocuk sayısının  $2.01 \pm 0.9$  olduğu görülmüştür. Kadınların ortalama düşük sayısı  $0.52 \pm 0.9$  bulunmuş olup, bu ortalama istemli düşük için  $1.26 \pm 1.2$  ve kendiliğinden düşük için  $0.42 \pm 0.7$ 'dir. Aile planlaması ünitesinin hizmet sunduğu bölgede 1995 yılında sahada yapılan kesitsel tipte bir çalışmada, bu ortalamalar; gebelik için 3.83 ve doğum için 2.53 olarak bildirilmiştir. Bu çalışma, başvurular üzerinden değerlendirme biçiminde olmakla ve başvuranların bir kısmı da bölge dışından olmakla birlikte, bu üniteye düzenli ve sürekli biçimde yürütülen aile planlaması hizmetlerinin kadınların

doğurganlık özellikleri üzerinde olumlu etkilerinin olduğu düşünülebilir (4).

Çalışma kapsamına giren kadınların başvurdukları sırada kullanmakta oldukları gebeliği önleyici yöntemlere bakıldığında (Tablo 3); başvuran kadınların %5.1'inin gebeliği önleyici herhangi bir yöntem kullanmadığı görülmüştür. Hizmet sunulan bölgede yapılmış olan önceki araştırmaların sonuçları, yıllara göre gebeliği önleyici yöntem kullanımının nasıl değiştiğini değerlendirilmesi için ele alındığında; herhangi bir gebeliği önleyici yöntem kullanma oranı 1982'de %51.4, 1989'da %66.7, 1995'te %92.6 (4-6) iken bu çalışma ile bu oran %94.9 olarak bulunmuştur. Bu çalışmayla elde edilen herhangi bir gebeliği önleyici yöntem kullanım oranı, hem aynı bölgede yürütülen önceki araştırma sonuçları ve hem de Türkiye'de yapılmış olan diğer bazı kentsel bölge araştırma sonuçları ile karşılaştırıldığında belirgin ölçüde yüksek bulunmuştur (1,7-15). Özellikle 1981 yılında yürütmeye başladığı etkili aile planlaması hizmetleri ile 1982-2001 yılları arasında gebeliği önleyici yöntem kullanımında sürekli bir artış olduğu görülmektedir ve elde edilen gebeliği önleyici yöntem kullanım oranları; 1988, 1993 ve 1998'de yapılan Türkiye Nüfus ve Sağlık Araştırması (TNSA) sonuçlarında gözlenen %63 olarak

yakalanan düzeyin de oldukça üzerinde olduğu görülmektedir (1).

Araştırma sırasında kullanılan yöntemler arasında %31.9 ile kondomun ilk sırayı aldığı, bunu %23.2 ile RIA ve KOK'in izlediği görülmektedir. Yıllara göre Türkiye genelinde RIA'nın kullanım oranlarına bakıldığında, 1988'de %14, 1993'te %19 ve 1998'de %20 olduğu ve on yılda bir artış trendinin yakalandığı görülmektedir (1). Bu çalışmada elde edilen %23.2'lik RIA kullanım oranının 1995 yılında aynı bölgede yapılan çalışmada elde edilen %35'lik RIA kullanım oranına göre düşük olduğu, ancak 1995'te %3.34 olan KOK kullanım oranının bu çalışmada %23.2'ye çıkmış olduğu görülmektedir. Benzer şekilde bu çalışmada saptanan %12.2'lik KI kullanım oranı, 1988 yılında %29.9, 1995'te ise %23.7 olarak bildirilmiştir. Bölgede gebeliği önleyici yöntem kullanım oranlarının yıllara göre değişimi için, RIA kullanım oranındaki azalma; yıllar içinde etkisiz bir yöntem olan KI kullanım oranındaki ciddi azalma (%23.7-%12.2) ve KOK kullanım oranındaki ciddi artışla (%3.34-%23.2) açıklanabilir (4,6). Özellikle Türkiye genelinde gözlenen KOK kullanım oranlarındaki düşüş trendi (1988 TNSA %6, TNSA-93 %5, TNSA-98 %4) ve Türkiye'nin çeşitli bölgelerinde yapılmış araştırma sonuçları göz önüne alındığında, bu çalışmada saptanan etkili gebeliği önleyici yöntem kullanma oranındaki artış ve etkisiz yöntem kullanma oranındaki azalma, bölgede aile planlaması hizmetlerinin nitelikli ve sürekli biçimde sunulmasına bağlanabilir (1,7,8,11,14,17-20). Üçüncü basamak sağlık hizmeti sunan bir aile planlaması polikliniğine başvuran kadınların kullandıkları gebeliği önleyici yöntemlere bakıldığında, en fazla oranda (%33.6) RIA'nın kullanılmakta olduğu, ancak bunu, %27.9 ile doğal aile planlaması yöntemlerinin izlediği bildirilmiştir (16). RIA'nın yüksek kullanım oranına rağmen, doğal yöntemlerinin de yüksek oranda kullanılıyor olması dikkat çekicidir. Gebeliği önleyici yöntem seçimi ve sürekli kullanımında çok önemli bir yeri olan danışmanlık hizmetlerinin, çok geniş bir yelpazede başvuran profiline sahip üçüncü basamak sağlık kurumlarına göre, sürekli ve aynı bölgeye hizmet sunan birinci basamak sağlık kurumlarında daha etkili ve nitelikli biçimde verilebileceğini gösterdiği

düşünülebilir.

Çalışmamızda, kadınların aile planlaması ünitesine başvuruları sırasında en fazla oranda kullandıkları gözlenen dört gebeliği önleyici yöntemle göre bazı özellikleri değerlendirildiğinde, KI yönteminin 20 yaş ve daha genç grupta; kondom kullanma oranının ise 41 yaş ve daha ileri yaş grubunda daha fazla oranda kullanıldığı görülmektedir. RIA kullanma oranının, toplam gebelik, doğum, yaşayan çocuk, düşük ve isteyerek düşük sayıları dört ve daha fazla olan kadınlarda, diğer gruplara göre daha yüksek olduğu görülmektedir. İleri yaşta etkili yöntem kullanma oranlarındaki yükseklik, önceden etkili yöntem kullananların etkili yöntem kullanımını sürdürdüklerini düşündürmektedir. Gerçekte de, aile planlaması hizmetlerinin sunumu ile hedeflenen en önemli davranışlardan biri de etkili yöntem kullanımını yerleştirmek ve bunun sürekliliğini sağlamaktır. Ancak, bu konuda yapılmış olan bir kısım çalışmada kadınların doğurganlık hikayeleri ile kullanılmakta olan gebeliği önleyici yöntemler arasında bir ilişki ortaya konamazken (13,21,22), diğer bir kısım çalışmada ise bu faktörler arasında ilişki saptandığı bildirilmiştir (6,12,17)

Çalışma grubuna alınan kadınlara aile planlaması ünitesinde yapılan uygulamaların, bu üniteye başvurdıkları sırada en fazla oranda kullandıkları gözlenen dört gebeliği önleyici yöntemin sırasıyla kondom, RIA, KOK ve KI olduğu görülmektedir (Tablo 5). Kadınların %14.8'inin başvurdukları sırada kullanmakta oldukları gebeliği önleyici yöntemi bırakarak yeni bir yöntemle geçtiği görülmektedir. Bunların yaklaşık %70'i etkisiz ve geleneksel bir gebeliği önleyici yöntem olan KI'den modern bir yöntemle geçmiş olup, geri kalan kısmı ise modern yöntemler arasında değişim yapmıştır. Aile planlaması ünitesine genital yol enfeksiyonu nedeni ile başvurma oranı ise %22.5'tir. Etkisiz bir yöntem kullanma sıklığındaki azalma kadar, etkisiz yöntemi bırakarak etkili bir yöntem seçme davranışında gözlenen artış da memnuniyet vericidir. Bu durum, başvuru aile planlaması ünitesinde yürütülmekte olan danışmanlık hizmetlerinin etkili ve yeterli olmasına bağlanabilir.

## SONUÇ

Çalışmamızda il merkezinde yer alan yarı kentsel bir sağlık ocağı bölgesinde aile planlaması

ünitesine başvuran olguların daha çok 21-30 yaş grubu kadınlar ve ilkokul mezunu olduğu, doğurganlık özelliklerinin Türkiye Nüfus Sağlık Araştırması-1998 verileri ile karşılaştırıldığında kentsel alan için verilen ortalamalardan daha yüksek düzeyde olduğu görülmektedir. Benzer durumun, bu çalışmada elde edilen etkili gebeliği önleyici yöntemlerin kullanım oranlarının, son üç TNSA sonuçları ile karşılaştırıldığında yüksek

olduğu görülmüştür. Bölgede 1982, 1989 ve 1995 yıllarında yapılmış olan çalışmalar da göz önüne alınarak bu sonuçlar ışığında, düzenli-sürekli hizmet sunumunun aile planlaması hizmetinde yöntem kullanımını artırdığı ve etkili yöntem kullanma durumunu olumlu yönde etkilediği sonucuna varılmıştır.

**KAYNAKLAR**

1. TNSA 1998, Hacettepe Üniversitesi Nüfus Etütleri Enstitüsü, Ankara, Ekim 1999
2. Akın A, Özvarış ŞB Ana Sağlığı ve Aile Planlaması, Halk Sağlığı Temel Bilgiler, Ed: Bertan M, Güler Ç, Güneş Kitabevi, II. Baskı, Ankara, 1997
3. Herkese Sağlık, Türkiye'nin Hedef ve Stratejileri, T.C. Sağlık Bakanlığı, Aralık Ankara, 2001
4. Özyurda F, Durmuşoğlu M., Park Eğitim Sağlık Ocağı Bölgesinde Kadınların Aile Planlaması Konusundaki Bilgi, Tutum ve Davranışları, Nüfusbilim Der. 1989; 11: 61-75
5. Özyurda F, Rahim İçi Araç Kullanan Kadınların Demografik ve Doğurganlık Özellikleri, Nüfusbilim Dergisi 1986; 8:105-115
6. Çöl M, Çalışkan D, Akdur R, Park Sağlık Ocağı Bölgesinde Doğurganlık Özellikleri ve Kontraseptif Yöntemlerin Kullanımı, Sağlık Dergisi 1995;67:50-61
7. Dündar C, Süren C, Ordulu F. ve ark. Samsun İl Merkezinde 15-49 yaş Evli Kadınlarda Aile Planlaması Yöntemi Kullanma Durumu ve Etkileyen Faktörler, VIII. 23-28 Eylül 2002 Ulusal Halk Sağlığı Kongresi Diyarbakır, Kongre Kitabı, 163-166
8. Türkistanlı E.Ç, Mermer G, Yıldız F. EVKA 4 Sağlık Ocağı bölgesinde 15-49 Yaş Arası Evli Kadınların Aile Planlaması Yöntemlerini Kullanma Durumları, VIII. 23-28 Eylül 2002 Ulusal Halk Sağlığı Kongresi Diyarbakır, Kongre Kitabı, 169-172
9. Bilir N, Özcebe H, Vaizoğlu S ve ark. Van İli Kent Merkezinde 15-49 Yaş Grubu Evli Kadınların Gebeliği Önleyici Yöntem Kullanma Durumları, 3. Uluslararası Üreme Sağlığı ve Aile Planlaması Kongresi, Nisan 2003, Kongre Kitabı, 177
10. Altıntaş H, Beyhun E, Aykun G ve ark. Emine Fahri Uçar AÇSAP 13 Merkezi Bölgesinde Yaşayan 15-49 Yaş Evli Kadınların Aile Planlaması Hakkında Bazı Bilgi, Görüş ve Davranışları, 3. Uluslararası Üreme Sağlığı ve Aile Planlaması Kongresi, Nisan 2003, Kongre Kitabı, 217
11. Öztürk A, Yaramış N Nevşehir İl Merkezinde 15-49 Yaş Grubu Evli Kadınların Aile Planlaması Yöntemi Kullanma ve Bu Yöntemleri Seçmelerinde Danışmanlık Hizmeti Alma Durumları 3. Uluslararası Üreme Sağlığı ve Aile Planlaması Kongresi, Nisan 2003, Kongre Kitabı, 182
12. Yıldırım G, Turaçlar N, Bakır A Sivas İli Anaçocuk Sağlığı Aile Planlaması Merkezine 2001 Yılında Başvuran Kadınların Değerlendirilmesi 3. Uluslararası Üreme Sağlığı ve Aile Planlaması Kongresi, Nisan 2003, Kongre Kitabı, 202
13. Gürsoy N, Öztürk M, Öztürk SC ve ark. 7 NO'lu AÇSAP Bölgesinde Oturan 15-49 Yaş Evli Kadınların Kontraseptif Seçimine Etki Eden Faktörler, 3. Uluslararası Üreme Sağlığı ve Aile Planlaması Kongresi, Nisan 2003, Kongre Kitabı, 241
14. Şimşek Z, Kurçer MA, Ersin F ve ark. Şanlıurfa Tıfındır Sağlık Ocağı Bölgesindeki 15-49 Yaş Arası Evli Kadınların Aile Planlaması Yöntemleri Hakkında Bilgileri ve Yöntem Kullanımını Etkileyen Faktörler, VIII. 23-28 Eylül 2002 Ulusal Halk Sağlığı Kongresi Diyarbakır, Kongre Kitabı, 176-179
15. Tokuç B, Eskiocak M, Ekuklu G ve ark. Edirne İl Merkezinde 15-49 Yaş Evli Kadınların Aile Planlaması Yöntemleri Konusundaki Bilgi Düzeyleri ve Yöntem Kullanım Oranları, VIII. 23-28 Eylül 2002 Ulusal Halk Sağlığı Kongresi Diyarbakır, Kongre Kitabı, 180-184
16. Özyurda F, Dökmeci F, Çalışkan D ve ark. Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniğine Başvuran Kadınların Kontraseptif Yöntem Kullanma ve Memnuniyet Durumları, 3. Uluslararası Üreme Sağlığı ve Aile Planlaması Kongresi, Nisan 2003, Kongre Kitabı, 222



17. Kişioğlu N, Öztürk M, Uskun E. ve ark. Isparta İli Sadık Yağcı Ana-Çocuk Sağlığı Aile Planlaması Merkezi'nin Aile Planlaması Polikliniğine 2000 Yılında Başvuran Hastaların Değerlendirilmesi, Sağlık ve Toplum, 2003;13:68-74
18. Beştepe G, Ellidokuz H, Temel A ve ark. Aile Planlaması Konusunda Özellikler: Afyon'dan Bir Kesit, VIII. Ulusal Halk Sağlığı Kongresi Diyarbakır, Eylül 2002 Kongre Kitabı, 189-192
19. İnce N, Özyıldırım BA İstanbul'da Bir İlçede Geri Çekme Yönteminin Kullanımı. VIII. Ulusal Halk Sağlığı Kongresi Diyarbakır, Eylül 2002, Kongre Kitabı, 197-198
20. Durukan E, Maral I, Biri A AÇSAP Merkezlerine Başvuran 15 Yaş ve Üzeri Kadınlar Hangi Aile Planlaması Yöntemlerini Kullanıyorlar?, 3. Uluslararası Üreme Sağlığı ve Aile Planlaması Kongresi, Nisan 2003, Kongre Kitabı, 248-249
21. Günay T, Kılıç B, Kaynak C ve ark. Narlidere Sağlık Ocağı Bölgesinde Modern Yöntemle Korunan Kadınların Özellikleri 3. Uluslararası Üreme Sağlığı ve Aile Planlaması Kongresi, Nisan 2003, Kongre Kitabı, 171
22. Mahmoudi MF, Şirin A Evli Kadınlarda Aile Planlaması Yöntemlerini Kullanma Durumu ve Etki Eden Faktörlerin İncelenmesi 3. Uluslararası Üreme Sağlığı ve Aile Planlaması Kongresi, Nisan 2003, Kongre Kitabı, 194

# ANKARA ÜNİVERSİTESİ İBN-İ SİNA HASTANESİ'NDE YATAN HASTA MEMNUNİYETİ (GENEL CERRAHİ ANABİLİM DALI ÖRNEĞİ)

Burhan Tükel\* ❖ Ahmet Münir Acuner\*\* ❖ Ömer Rıfki Önder\*\* ❖ Arzu Üzgül\*\*\*

## ÖZET

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi İbn-i Sina Hastanesi'nde yapılan bu araştırma ile hastanenin Genel Cerrahi Anabilim Dalı'na başvurup, yatırılarak tedaviye alınan ve sonrasında taburcu edilen hastaların hasta tatmin düzeyinin ölçülmesi, buradan hareketle hasta tatminini etkileyen faktörlerin irdelenmesi ve öneri geliştirilmesi amaçlanmıştır. Bu çalışmada hastalara 38 sorudan oluşan anket uygulanmıştır. Değerlendirmeye alınan 650 anket ile ulaşılan bulgulara göre, araştırma grubunun hasta tatmin düzeylerinin değiştiği ve hastanenin bazı eksik yönlerinin olduğu belirlenmiştir.

**Anahtar Kelimeler:** Yatan Hasta Memnuniyeti, Hastanede Toplam Kalite Yönetimi, Hasta Kritisliği, Hasta Doktor İletişimi, Sağlık Personeli ile İletişim, Hastanede İletişim

## SUMMARY

*A Study on Inpatient Satisfaction in İbn –i Sina Hospital of Ankara University (An Example of Department of General Surgery)*

*In this study, we have attempted to determine the factors influencing the level of patient satisfaction in patients who were admitted and treated at the İbn–i Sina Hospital, Ankara University Medical School. In this evaluation, 650 patients were questioned with 38 different questions. This study showed that level of satisfaction of patients changed during the inpatient stay. We also determined some deficits of our hospital in related to maintenance services, nursing and physician-patient interactions.*

**Key Words;** *Inpatient Satisfaction, Total Quality Management in Hospital, Patients Critique, Patients-doctor Communication, Communication With Health Staff in Hospital, Management in Hospital*

Sağlık, "hastalık halinin bulunmaması" şeklinde tanımlanmaktadır. Temelinde hastalık olgusunun yer aldığı bu çerçeve, bir çok ülkede olduğu gibi Türkiye'de de geleneksel sağlık hizmetlerinin tarihsel kökeniyle çakışmaktadır (1).

Çağımızda hızlı teknolojik değişimler ve uzmanlaşma, maliyetlerin artışı, toplumlardaki demografik değişiklikler ve hastaların artan istekleri gibi çok sorunu olan hastanelerin iş yoğunluğu her geçen gün daha da artmakta ve karmaşık bir hal almaktadır. Yöneticiler sağlık kuruluşlarını

(hastaneleri), plan ve programlarına göre hedeflerine ulaştırmak için çalışmak, maddi kaynakları ve insan kaynaklarını örgütlemek, bu kaynaklardan en iyi şekilde nasıl yararlanacağını belirlemek ve elde edilecek sonuçları denetleyip değerlendirerek hedefe ulaşmadaki performansı ölçerek belirlenen hedefler ile faaliyetler arasındaki uyumun sürekliliğini kontrol etmek zorundadırlar. Bütün bu nedenler, üretim ve sunumda verimliliği ve kaliteyi ön planda görmeyi gerekli kılar.

\* Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Sağlık Yönetimi Bilim Uzmanı

\*\* Ankara Üniversitesi Sağlık Eğitim Fakültesi Sağlık Yönetimi Bölümü Öğretim Üyesi Yrd. Doç. Dr.

\*\*\* Ankara Üniversitesi Sağlık Eğitim Fakültesi Sağlık Yönetimi ABD Yüksek Lisans Öğrencisi

Sağlık hizmetlerinde kalite; bir cerrahi girişim için bekleme süresinin kısaltılması, acil serviste gerçek acil bakımının verilmesi, klinik uygulamalarda farklılıkların en aza indirilmesi, yeterli olmayan veya yanlış klinik uygulamaların elimine edilmesi, günün bilimsel doğrularının uygulanması ve günün teknolojisinden yararlanılması, hekim-hasta ilişkilerinin ve işgören-hasta ilişkilerinin belli bir düzeyde olması veya toplumun sağlığının iyileştirilmesi olarak kabul edilebilir (2).

Hasta memnuniyeti, algılanan kalite ile beklenen kalitenin bir fonksiyonudur. Buna göre, bir hastanın hizmeti almadan önce bazı beklentileri olmakta ve hizmetin sunumundan sonra geçirdiği deneyime dayalı olarak belli algılara sahiptir. Hasta, algıladığı kalite ile beklediği kalite arasında yaptığı kıyaslama sonucunda tatmin olup olmadığına karar vermektedir (3). Hasta tatmini, hasta uyumu ve sonuç üzerinde olumlu olabilecek bir etkiyi de beraberinde getirmektedir (4). Dolayısıyla tatmin edilmiş bir hasta, sağlık sorunlarının gerektirdiği bazı koşullara uyma konusunda daha açık ve net, kararlı davranışlar içinde olabilir ve bu da sunulan hizmetin sonucu üzerinde olabilecek olumsuz etkiyi ortadan kaldıracaktır veya en az düzeye düşürebilir. Örnek olarak, klinikte yatan diabetli bir hastanın kendisine verilen diyetle uyma konusunda göstereceği uyum, kandaki glukoz düzeyinin dengelenmesi için önemlidir. Hastanın bu konuda olumsuz tutum ve davranışlarda bulunması, dengeleşmeyi güçleştirebilir. Bu durumda hem hastanın hastanede kalış süresi ve bunun yaratacağı maliyetler artacak, hem de hastanın dengelenmeyen glukoz düzeyi istenmeyen komplikasyonların ortaya çıkmasını ya da ilerleme riskini artıracaktır (5).

Hasta tatmini; "hastaların aldıkları hizmetten beklendikleri yararları, hastanın katlanmaktan kurtulduğu güçlükleri, hizmetten beklediği performans, hizmetin sunulmasının sosyo-kültürel değerlerine (kendi ve aile kültürüne, sosyal sınıf ve statüsüne, kendi zevk ve alışkanlıklarına, yaşam biçimine, ön yargılarına) uygunluğuna bağlı bir işlemdir" (6).

Hasta memnuniyetinin korunması ve artırılması için, hastanın hizmeti satınalma öncesinde hizmetten haberdar olmasından, onunla ilişkisi tümüyle kesilene kadar geçen süreçte,

yukarıdaki tanımda belirtilen faktörlere zaman içinde doğru karşılık verilmesi gerek ve yeter koşuldur. Hasta tatminini etkileyen ölçütler olarak hijyen, ilgi, teknolojik alt yapı, zamanlılık gibi hizmetin fiziksel özelliklerinin yanı sıra, gereksinim duyulduğunda ulaşılabilen, uygun fiyatta ve uygun kalitede olma kriterleri de göz önünde bulundurulmalıdır (6).

Hastaların, sunulan hizmetlerle ilgili beklentilerini etkileyen dört temel olgu vardır: (6).

- Hastanın tıbbi gereksinimleri,
- Diğer sağlık kuruluşlarında edindikleri deneyimler,
- Sosyo-kültürel konumları ve psikolojik durumları,
- Zihinlerindeki kalite tanımı.

Sağlık kuruluşlarının hasta memnuniyetini yakalayabilmeleri için, sağlık hizmet kalitesini iki temel açıdan ön plana çıkarmaları gerekmektedir (7).

- a. Modern tıbbi bakımın gerektirdiği optimal sağlık hizmetinin verilmesi,
- b. Hasta hak, gereksinim, istek ve beklentilerinin karşılanması.

Hastalar bakımlarıyla ilgili yargıya, kişisel izlenimlerine dayanarak, beklentileriyle yaşadıkları deneyimleri karşılaştırarak varmaktadır. Bu yargılar, hasta tatmin ölçümlerini gerçekleştirmek için yeterli sayılmaktadır. Hasta tatmin ölçümlerinin, hasta yaşantılarına odaklanarak düzenlenmesinin, sorunları çözümleneceği kabul edilmektedir. Hastaların, özellikle yakından ilişki kurdukları birim ve kişilerle ilgili yargıları, tatminin oluşumunda önemli noktaları oluşturmaktadır (8).

Hasta tatmin araştırmalarının üzerinde durdukları boyutların incelenmesi sonucu, literatürde, hastaların tatminlerini değerlendirmelerinde, dokuz boyutun sıklıkla kullanıldığı izlenmiştir (9).

- a. Hasta-doktor ilişkisi,
- b. Hasta-hemşire ilişkisi,
- c. Hasta-diğer hastane işgörenleri davranışı,
- d. Bilgilendirme,
- e. Beslenme hizmetleri,
- f. Fiziksel ve çevresel koşullar,
- g. Bürokrasi,

- h. Güven,
- i. Ücret

Bu araştırma, Ankara Üniversitesi İbn-i Sina Hastanesi'nde genel cerrahi servisine yatan hastaların memnuniyet düzeylerini ölçmek, hasta memnuniyetini etkileyen faktörleri tespit etmek, hasta hizmetlerinin kalitesinin geliştirilmesi için yapılabilecekler konusunda önerilerde bulunmak amacıyla planlanmış ve gerçekleştirilmiştir.

### GEREÇ VE YÖNTEM

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi İbn-i Sina Hastanesine yatırılarak tedavi edilen hastaların memnuniyet düzeylerini ölçmek yoluyla hasta tatminini etkileyen faktörlerin irdelenmesi amacıyla yapılan bu araştırma, bir alan araştırmasıdır (betimsel nitelikte tarama modeli bir araştırmadır).

Araştırmanın evreni, Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi İbn-i Sina Hastanesi Genel Cerrahi Anabilim Dalına başvuran ve yatırılarak tedaviye alınan ve tedavi sonrasında taburcu edilen hastalar oluşturmaktadır. Bu evren içerisinden araştırmanın çalışma evreni olarak, 1998 yılı Eylül ayında ve 1999 yılı Mayıs, Haziran, Temmuz, Ağustos ve Eylül aylarında aynı hastane, aynı anabilim dalına başvurup yatırılarak tedaviye alınıp sonrasında taburcu edilen 7200 hasta seçilmiştir. Seçilen hastalara ilişkin ayrıntılı bilgiler söz konusu hastanenin bilgisayar kayıtlarından alınmıştır.

Araştırmanın çalışma evreni olarak seçilmiş 7200 hastanın %10'una ulaşılması hedeflenerek, tesadüfi örneklem (random örneklem) yöntemiyle, isimleri belirlenen 1500 hastaya anket gönderilmiştir. Postaya verilen 1500 anketten geri gelmesi geciken anketler için telefon numarası olan hastaların evlerine telefon edilmiş, anketi yanıtlayarak göndermeleri istenmiştir. Geri dönen

yaklaşık 700 anketten bir kısmı noksan ve hatalı doldurulmuş olduğundan geçersiz sayılmıştır. Geriye kalan 650 anket değerlendirmeye alınmıştır.

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi İbn-i Sina Hastanesine yatırılarak tedavi edilen hastaların memnuniyet düzeylerini ölçmek yoluyla hasta tatmini etkileyen faktörlerin irdelenmesi amacıyla bağımsız değişkenler olarak yaş, cinsiyet, öğrenim düzeyi, aylık gelir durumu, ikametgah yerleri belirlenmiştir. Araştırmada geliştirilen hipotezler yardımı ile "Araştırma Grubu-Sağlık Personeli İlişkisi", "Araştırma Grubu-Genel İdari Hizmetler Sınıfındaki Personel İlişkisi", "Araştırma Grubu-Yardımcı Hizmetler Sınıfındaki Personel İlişkisi", "Araştırma Grubunun İbn-i Sina Hastanesindeki Genel Hizmetlere İlişkin Görüşleri", "Araştırma Grubunun, İbn-i Sina Hastanesini Tekrar Tercih Edip Etmeme Durumları" irdelenmiştir.

Anket uygulaması sonucu elde edilen veriler, bilgisayarda Statistical Program for Social Sciences (SPSS) kullanılarak değerlendirilmiştir. Bu değerlendirmede, frekans toplamlarının yüzde değerleri karşılaştırmalar yapmak; ki-kare değerleri ise, gruplamalar çerçevesinde grupların görüşleri arasında anlamlı bir ayrılık olup olmadığını saptamak amacı ile kullanılmış; bu istatistiksel teknikler yardımı ile bulunan sonuçlar tartışılmıştır.

### BULGULAR

Araştırma grubunun sosyodemografik özellikleri Tablo-1'de görülmektedir.

**Tablo 1: Araştırmaya Katılan Hastaların Bazı Sosyo-Demografik Özellikleri**

<b>ÖZELLİKLER</b>		
<b>YAŞ</b>	<b>SAYI</b>	<b>%</b>
10-35	107	16.6
36-50	184	28.6
51-65	148	23.0
66 ve üzeri	205	31.8
<b>CİNSİYET</b>		
ERKEK	347	53.6
KADIN	300	46.4
<b>MESLEK</b>		
MEMUR	218	35.3
SERBEST MESLEK SAHİBİ	58	9.4
İŞÇİ	82	13.3
DİĞER MESLEKLERDE	126	20.4
EV KADINI	134	21.7
<b>ÖĞRENİM DÜZEYİ</b>		
İLK-ORTAOKUL MEZUNU	169	27.0
LİSE MEZUNU	302	48.2
ÜNİVERSİTE MEZUNU	156	24.9
<b>BAĞLI OLUNAN SOSYAL GÜVENLİK KURULUŞU</b>		
EMEKLİ SANDIĞI	382	60.5
SSK	192	30.4
BAÇKUR	26	4.1
ÖZEL SİGORTA	6	1.0
DİĞER	25	4.0
<b>AYLIK GELİR (TL * 1998-1999 YILI İÇİN)</b>		
40-75 MİLYON	125	21.7
76-150 MİLYON	243	42.2
151-300 MİLYON	208	36.1
<b>HASTANEYE YATIŞ SIKLIĞI</b>		
İLK KEZ	370	57.5
İKİNCİ KEZ	153	23.8
ÜÇ VE ÜÇTEN FAZLA KEZ	120	18.7
<b>HASTANEYİ TERCİH NEDENİ</b>		
RESMİ EVRAKLI OLDUĞU İÇİN	322	50.9
DOKTORU BU HASTANEDE	189	29.9
HİZMETİNİ SEVDİĞİ İÇİN	85	13.4
ZORUNLULUKTAN	37	5.8
<b>İKAMETGAH YERİ</b>		
İL MERKEZİ	427	65.8
İLÇE MERKEZİ	152	23.4
KÖY	70	10.8

\*Tablo toplam sayılarının 650'den farklı olmasının nedeni, araştırma grubunda anket sorularının hepsini yanıtlanmayanların bulunmasıdır.

**Tablo 2:** Araştırma Grubunun, Personelin Kendilerine Yaklaşım Biçimine İlişkin Görüşlerinin Dağılımı  
Kendilerine Yaklaşım Biçimine İlişkin Görüşlerinin Dağılımı

PERSONELİN ARAŞTIRMA GRUBUNA YAKLAŞIM BİÇİMİ	SAYI	%
<b>DOKTORLAR</b>		
İYİ	503	82.6
ORTA	85	14.0
KÖTÜ		3.4
TOPLAM	609	100.0
<b>HEMŞİRELER</b>		
İYİ	447	71.2
ORTA	133	21.2
KÖTÜ	48	7.6
TOPLAM	628	100.0
<b>GENEL İDARI HİZMETLER</b>		
İYİ	459	71.7
ORTA	138	21.6
KÖTÜ	43	6.7
TOPLAM	640	100.0
<b>YARDIMCI PERSONEL</b>		
İYİ	43	67.9
ORTA	132	20.8
KÖTÜ	72	11.3
TOPLAM*	636	100.0

\*Tablo toplam sayılarının 650'den farklı olmasının nedeni, araştırma grubunda anket sorularının hepsini yanıtlanmayanların bulunmasıdır.

Araştırma grubunun %82.6'sı doktorların kendilerine karşı yaklaşım biçimini iyi olarak değerlendirirken, hemşireler için bu oran %71.2, genel idari hizmetlerde çalışan personel için %71.7, yardımcı personel için ise %67.9 oranında olmuştur (Tablo 2).

Tablo 3'te, araştırma grubunun ikametgâh yerlerine göre doktorların kendilerine karşı tutum ve davranışları hakkındaki düşüncelerinin değişip değişmediği araştırılmıştır. Köyde yaşayanların %91.0'ı, il merkezinde yaşayanların %84.1'i, ilçe merkezinde yaşayanların ise %74.5'i doktorların tutum ve davranışlarını iyi olarak değerlendirmişlerdir (Tablo 3). İstatistiksel olarak aradaki fark anlamlı bulunmuştur ( $p < 0.05$ ).

Araştırma grubunun öğrenim düzeyine göre, doktorların kendilerine karşı tutum ve davranışlarını değerlendirmelerinde lise mezunlarının %83.7'si, ilk-orta okul mezunlarının %83.5'i, üniversite mezunlarının ise %77.6'sı doktorların kendilerine karşı tutum ve davranışlarını iyi olarak ifade etmişlerdir (Tablo 3). İstatistiksel olarak aradaki fark anlamlı bulunmuştur ( $p < 0.05$ ).

Araştırma grubunun gelir düzeyine göre doktorların kendilerine yönelik tutum ve davranışlarını değerlendirmelerinde gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (Tablo 3) ( $p > 0.05$ ).

**Tablo 3:** Araştırma grubunun, Doktorların Kendilerine Karşı Tutum ve Davranışları Hakkındaki Görüşlerinin Gelir Durumuna, Öğrenim Düzeyine, İkametgâh yerlerine Göre Dağılımı

ÖZELLİKLER	GÖRÜFİLER								
	İYİ		ORTA		KÖTÜ		TOPLAM		
	SAYI	%	SAYI	%	SAYI	%	SAYI	%	
İl Merkezi	333	84.1	50	12.6	13	3.3	396	65,1	
İlçe merkezi	108	74.5	29	20.0	8	5.5	145	23,8	
Köy	61	91.0	6	9.0	-	-	67	11,0	
TOPLAM	502	82.6	85	14.0	21	3.5	608	100,0	
<b>ÖĞRENİM DÜZEYİ</b>									
İLK-ORTAOKUL MEZUNU	137	83.5	23	14.0	4	2.4	164	27,8	
LİSE MEZUNU	236	83.7	42	14.9	4	1.4	282	47,9	
ÜNİVERSİTE MEZUNU	111	77.6	19	13.3	13	9.1	143	24,3	
TOPLAM	484	82.2	84	14.3	21	3.6	589	100,0	
<b>GELİR DURUMU</b>									
40-75 MİLYON	92	80.0	19	16.5	4	3.5	115	21,5	
76-150 MİLYON	175	78.5	36	16.1	12	5.4	223	41,6	
151-300+	169	85.4	26	13.2	3	1.5	198	36,9	
TOPLAM*	436	81,3	81	15.1	19	3.5	536	100,0	

\*Tablo toplam sayılarının 650'den farklı olmasının nedeni, araştırma grubunda anket sorularının hepsini yanıtlanmayanların bulunmasıdır.

**Tablo 4:** Araştırma Grubunun, Hemşireler Tarafından Hastalığın Tedavisi Sırasında Yapılması Gerekenlere Dair Bilgi Düzeyleri Hakkındaki Görüşlerinin Öğrenim Düzeylerine ve Cinsiyete Göre Dağılımı

ÖZELLİKLER	ARAŞTIRMA GRUBUNUN HEMŞİRELERİN BİLGİ DÜZEYLERİNE DAİR GÖRÜFİLER								
	İYİ		ORTA		KÖTÜ		TOPLAM		
	SAYI	%	SAYI	%	SAYI	%	SAYI	%	
İLK-ORTAOKUL MEZUNU	134	81.7	18	11.0	12	7.3	164	26.8	
LİSE MEZUNU	220	75.1	53	18.1	20	6.8	293	48.0	
ÜNİVERSİTE MEZUNU	111	72.1	31	20.1	12	7.8	154	25.2	
TOPLAM	465	76.1	102	16.7	44	7.2	611	100.0	
<b>CİNSİYET</b>									
ERKEK	253	75.7	58	17.4	23	6.9	334	52.9	
KADIN	229	77.1	45	15.2	23	7.7	297	47.1	
TOPLAM*	482	76.4	103	16.3	46	7.3	631	100.0	

\*Tablo toplam sayılarının 650'den farklı olmasının nedeni, araştırma grubunda anket sorularının hepsini yanıtlanmayanların bulunmasıdır.

Tablo 4'te araştırma grubunun öğrenim düzeylerine göre hastaların tedavileri sırasında hemşireler tarafından yapılması gerekenler konusunda görüşlerinin değişip değişmediği araştırılmıştır. Hemşirelerin hastalığın tedavisi konusunda yapılması gerekenlere dair bilgilerini, ilk-orta okul mezunlarının %81.7'si, lise mezunlarının %75.1'i, üniversite mezunlarının %72.1'i iyi olarak değerlendirmiştir (Tablo 4). Gruplar

arasında fark istatistiksel olarak anlamlı değildir ( $p>0.05$ ).

Aynı durum hastanın cinsiyetine göre incelendiğinde; kadınların %77.1'i, erkeklerin ise %75.7'si hastalığın tedavisi sırasında yapılması gerekenler konusunda hemşirelerin bilgi düzeyini iyi olarak değerlendirmiştir (Tablo 4). Gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ( $p>0.05$ ).

**Tablo 5:** Araştırma Grubunun Hastane Hizmetleri Hakkındaki Görüşlerinin Dağılımı

HASTANE ÇİNDE	ÇOK İYİ		ORTA		KÖTÜ		TOPLAM*	
	SAYI	%	SAYI	%	SAYI	%	SAYI	%
ULAFİİM	454	74.3	112	18.3	45	7.4	611	100.0
PARK YERİ	225	40.8	110	20.0	216	39.2	551	100.0
HABERLEŞİME	437	72.6	103	17.1	62	10.3	602	100.0
İŞARET LEVHALARI	475	80.8	90	15.3	23	3.9	588	100.0
DANIŞMA HİZMETLERİ	466	76.4	95	15.6	49	8.0	610	100.0
KANUN HİZMETLERİ	427	70.9	101	16.8	74	12.3	602	100.0
TUVALET TEMİZLİĞİ	249	42.4	107	18.2	231	39.4	587	100.0

\*Tablo toplam sayılarının 650'den farklı olmasının nedeni, araştırma grubunda anket sorularının hepsini yanıtlanmayanların bulunmasıdır.

Tablo 5'te araştırma grubunun çeşitli hastane hizmetleriyle ilgili düşüncelerinin dağılımı görülmektedir. En çok tatminsizlik duyulan ve kötü olarak nitelendirilen hizmetlerin başında %39.4 ile tuvalet temizliği gelmektedir. Araştırma grubunun %39,2'si park yeri hizmetlerini kötü bulduklarını belirtmektedirler. Memnuniyet düzeyinin yükseldiği ve iyi olarak nitelendirilen hizmetlerin başında %80.8 ile işaret levhaları hizmetleri gelmektedir (Tablo 5).

**Tablo 6:** Araştırma Grubunun Öğrenim Düzeyi ve Aylık Gelir Durumlarına Göre İbn-i Sina Hastanesini Tekrar Tercih Edip Etmeyeceklerine İlişkin Görüşleri

ARAŞTIRMA GRUBUNUN ÖĞRENİM DÜZEYİ	TEKRAR TERCİH ETME DURUMU						
	EVET		HAYIR		TOPLAM		
	SAYI	%	SAYI	%	SAYI	%	
İLK-ORTAOKUL MEZUNU	152	93.3	11	6.7	163	26.9	$\chi^2=1.95$ SD=2 P>0.05
LİSE	266	90.8	27	9.2	293	48.3	
ÜNİVERSİTE MEZUNU	134	88.7	17	11.3	151	24.9	
TOPLAM	552	90.9	55	9.1	607	100.0	
ARAŞTIRMA GRUBUNUN AYLIK GELİR DURUMLARI							
45-50 MİLYON	109	94.8	6	5.2	115	20.6	$\chi^2=7.5$ SD=2; p>0.05
76-150 MİLYON	219	92.4	18	7.6	237	42.4	
151-300 MİLYON	179	86.5	28	13.5	207	37.0	
TOPLAM*	507	90.7	52	9.3	559	100.0	

\*Tablo toplam sayılarının 650'den farklı olmasının nedeni, araştırma grubunda anket sorularının hepsini yanıtlanmayanların bulunmasıdır.



Tablo 6'da araştırma grubunun öğrenim düzeylerine ve aylık gelir durumlarına göre hastaneyi tekrar tercih edip etmeyecekleri araştırılmıştır. İlk-orta okul mezunlarının %93,3'ü, lise mezunlarının %90,8'i, üniversite mezunlarının %88,7'si hastaneyi tekrar tercih edecekleri yönünde görüş bildirdikleri görülmektedir (Tablo 6). Gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamsız bulunmuştur ( $p>0.05$ ).

Aylık gelir durumlarına göre hastaneyi tekrar tercih edip etmeyecekleri incelendiğinde, aylık 45-50 milyon gelire sahip olanların %94,8'i, aylık 76-150 milyon gelire sahip olanların %92,4'ü, aylık 151-300 milyon gelire sahip olanların %86,5'i hastaneyi tekrar tercih edeceğini vurgulamıştır (Tablo 6). Gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ( $p>0.05$ ).

**Tablo 7:** Araştırma Grubunun Yaşlarına Göre İbn-i Sina Hastanesini Yakınlarına Tavsiye Edip Etmeyeceklerine İlişkin Görüşlerinin Dağılımı

ARAŞTIRMA GRUBUNUN YAŞI	YAKINLARINIZA TAVSİYE EDER MİSİNİZ					
	EVET		HAYIR		TOPLAM	
	SAYI	%	SAYI	%	SAYI	%
10-35	79	78.2	22	21.8	101	16.2
36-50	167	90.8	17	9.2	184	29.5
51-65	127	90.1	14	9.9	141	22.6
66 ve üzeri	179	90.9	18	9.1	197	31.6
TOPLAM*	552	88.6	71	11.4	623	100.0

\*\*Tablo toplam sayısının 650'den farklı olmasının nedeni, araştırma grubunda anket sorularının hepsini yanıtlanmayanların bulunmasıdır. ( $X^2= 12.93$ ;  $SD=3$ ;  $p<0.05$ )

Tablo 7'de araştırma grubunun yaş gruplarına göre yakınlarına tavsiye edip etmeyecekleri hakkındaki düşünceleri araştırılmıştır. Yakınlarına tavsiye edeceklerin oranı en düşük olarak %78,2 ile 10-35 yaş grubunda görülürken, diğer yaş gruplarında bu oran %90 civarındadır. Gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (Tablo 7) ( $p<0.05$ ).

### TARTIŞMA

Araştırma grubunun, kendilerine yaklaşım biçimi yönünden doktorlardan %82,6 oranında; hemşirelerden %71,2, genel idari işgörenlerden %71,7, yardımcı işgörenlerden %67,9 oranında memnun kaldıkları görülmektedir. Araştırma grubunun genel anlamda işgörenlerin yaklaşım biçiminden memnun oldukları söylenebilir.

Araştırma grubunun ikametgâh yerlerine göre, köyde yaşayanların %91,0'ı, il merkezinde yaşayanların %84,1'i, ilçe merkezinde yaşayanların ise %74,5'i doktorların tutum ve

davranışlarını iyi olarak değerlendirmişlerdir. İl, ilçe ve köyde yaşayanların büyük bir çoğunluğunun doktorların kendilerine karşı tutum ve davranışlarından memnun kaldıkları görülmektedir.

Araştırma grubunun öğrenim düzeylerine göre, ilk-orta okul mezunlarının %83,5'i, lise mezunlarının %83,7'si, üniversite mezunlarının ise %77,6'sı doktorların kendilerine karşı tutum ve davranışlarını iyi olarak değerlendirmiştir. İlk-orta okul, lise ve üniversite mezunlarının büyük bir çoğunluğunun doktorların kendilerine karşı tutum ve davranışlarından memnun kaldıkları görülmektedir.

Araştırma grubunun gelir düzeylerine göre, aylık 40-75 milyon gelire sahip olanların %80,0'ı, aylık 76-150 milyon gelire sahip olanların %78,5'i, aylık 151-300+ milyon gelire sahip olanların ise %85,4'ü doktorların kendilerine karşı tutum ve davranışlarını iyi olarak değerlendiri-

miştir. Aylık gelir düzeyine göre doktorların kendilerine karşı tutum ve davranışlarından araştırma grubunun büyük çoğunluğunun memnun kaldığı görülmektedir.

Araştırma grubunda, ilk-orta okul mezunlarının %81.7'si, lise mezunlarının %75.1'i, üniversite mezunlarının ise %72,1'i hemşireler tarafından hastalığın tedavisi sırasından yapılması gerekenlere dair bilgi düzeylerini iyi olarak değerlendirmiştir. Aynı değerlendirme cinsiyete göre incelendiğinde ise erkeklerin %75.7'si, kadınların %77.1'i hemşirelerin tedavi sırasında yapılması gerekenlere dair bilgi düzeylerini iyi bulduklarını belirtmektedirler. Araştırma grubunun hemşirelerin yapılması gerekenlere dair bilgi düzeylerinden memnun kaldıkları söylenebilir.

Araştırma grubunun hastane hizmetleri hakkındaki görüşleri konusunda %80,8'lik bir oranla en fazla işaret levhalarından memnun kaldıkları görülmektedir. Danışma hizmetlerinden memnuniyet %76.4 oranındadır. Danışma hizmetlerini %74,3'lük oranla ulaşım hizmetleri izlemektedir. Haberleşme hizmetlerinden memnuniyet %72.6, park yeri hizmetlerinden memnuniyet %40.8 ve tuvaletlerin temizliğinden memnuniyet ise %42.4 oranındadır. Hasta ve hasta sahiplerinin kendi istekleri konusunda gün geçtikçe daha bilinçli ve duyarlı hale gelmeleri sağlık hizmeti üreten kurum ve kuruluşlardan beklentilerini de artırmaktadır. İbn-i Sina Hastanesi yönetiminin park yeri hizmetlerini ve tuvalet temizliği konularını değerlendirerek çözüm üretmesi gerekmektedir.

Araştırma grubunda ilk-orta okul mezunlarının %93.3'ü, lise mezunlarının %90.8'i, üniversite mezunlarının ise %88.7'si hastaneyi tekrar tercih edeceklerini bildirmiştir. Araştırma grubunun

aldıkları hizmetten büyük oranda memnun kaldıkları ve hastaneyi tekrar tercih edecekleri görülmektedir.

Araştırma grubunda aylık 45-50 milyon gelire sahip olanların %94.8'i, aylık 76-150 milyon gelire sahip olanların %92.4'ü, aylık 151-300+ milyon gelire sahip olanların %86.5'i hastaneyi tekrar tercih edebileceklerini belirtmiştir. Buradan da tüm gelir gruplarının genel anlamda hastaneden aldıkları hizmetten memnun kaldıkları ve tekrar hastaneyi tercih edebilecekleri sonucuna varılabilir.

Araştırma grubu içinde 10-35 yaş grubundaki hastaların %78.2'si, 36-50 yaş grubundaki hastaların %90.8'i, 51-65 yaş grubundaki hastaların %90.1'i, 66 ve üzeri yaş grubundaki hastaların ise %90.9'u İbn-i Sina Hastanesini yakınlarına tavsiye edeceklerini belirtmiştir.

Kaliteli sağlık bakım hizmetinin üretilmesinde insan faktörünün önemli bir yeri olduğu bilinmektedir. Bu nedenle kurumların öncelikli olarak işgörenlerin kalitesini artırmaları gerekmektedir. Bunun için hizmetiçi eğitim programları uygulamaları artırılmalıdır. Hizmetiçi eğitim programları, her kademedeki işgörelere belirlenecek gereksinimler doğrultusunda uygulanmalıdır.

Halkla ilişkiler konusunda işgörel, hastalara ve hasta yakınlarına karşı daha ilgili davranmalı ve onlara aydınlatıcı bilgi vermelidirler. Gerekli bilgilerin gereksinme duyanlara iletilmesinde görev yapmaları amacıyla, konusunda uzmanlaşmış işgörel görevlendirilmelidir.

Hastane üst yönetiminin öncülüğünde ve hastanede görev yapmakta olan tüm işgörelin katılımının sağlanacağı bir yönetim anlayışı (Toplam Kalite Yönetimi Anlayışı) benimsenmelidir.

**KAYNAKLAR**

1. Gencay G, Cumhuriyet Dönemi Türkiye Ansiklopedisi, İletişim Yayınları, İstanbul, 6. Cilt, 1983;1716.
2. Akalın H, Sağlık Hizmetlerinde Kalite mi? Sürekli Kalite İyileştirme Kavramı mı? Hastane, Tıp Teknolojisi Dergisi, 2000; 4: 32-33.
3. Berry L, Parasuomen and Zeithaml ve Ark., "Quality Counts in Services, Too, Business Horizons", 1985:44.
4. Simpson M, ve Ark., "Doctor – Patient Cominication: the Toronto Consensus", British Medical Journal, 1991; 303:385-1387.
5. Özgen H, Sağlık Bakım Hizmetlerinde Kalite Nedir? Hasta Tatmini Boyutuyla İlgili Bir Değerlendirme, 1995;10: 69-70
6. Engiz O, Sağlık Hizmetlerinde Hasta Tatmini Hastane Yöneticiliği. Edit: Hayran, O, Sur, H, Nobel Tıp Kitapevleri Ltd, 1997: 61-87
7. Hayran O, Uz H, Sağlık Hizmetlerinde Toplam Kalite Yönetimi Sağlık Hizmetleri El Kitabı Editör: Hayran A, Sur H, Yüce Yayım Dağıtım A.Ş, 1988: 147-174
8. Steiber SR, Krowinski WJ, Measuring and Manging Patient Satisfaction American Hospital Publishing Inc, 1990: 3
9. Esatoğlu EA. Hastanelerde Hasta Tatminin Hastane Yönetimi Açısından Değerlendirilmesi ve Kullanıma Yönelik Model Önerisi, Yayınlanmamış Doktora Tezi, 1997, H.Ü.Sağlık Bilimleri Enstitüsü

# MESANE TÜMÖRÜNDE NÜKLEER MATRİKS PROTEİN 22'NİN TANISAL VE ÖNGÖRÜ DEĞERİNİN SİSTOSKOPIK VE PATOLOJİK BULGULARLA KARŞILAŞTIRILMASI

Sakıp Erturhan\* ❖ Faruk Yağcı\*\* ❖ Ahmet Erbağcı\*\*\* ❖ Tekin Karslıgil\*\*\*\*

Haluk Şen\*\*\*\*\*

## ÖZET

Mesane tümörü tanısında ve tümör rekürrensini saptanmasında nükleer matriks protein-22 (NMP-22)'nin sistoskopik ve patolojik bulgularla karşılaştırılması değerlendirilmesi amaçlandı.

Çalışmaya toplam 89 hasta alındı. Hastalardan 39'u üroloji polikliniğine hematurisi, sistizm ve/veya prostatizm semptomları ile başvuran mesane kanseri olma açısından yüksek riskli hastaları (Grup 1). Diğer 50 hasta ise daha önceden mesane tümörü teşhisi olan, transüretal rezeksiyon (TUR-M) yapılmış, intravezikal kemo/immünoterapi alan yada invaziv mesane kanseri grubunda radikal sistektomi yada sistemik kemoterapi planlanan hastaları (Grup 2). Çalışmada her iki gruptaki hastaların idrarlarında ELISA yöntemi ile saptanan NMP-22 düzeyleri ölçümleri planlandı ve elde edilen verilerin istatistiksel değerlendirmesi sonucunda NMP-22'nin özgüllüğü ve duyarlılığı ortaya kondu. Ayrıca mesane tümörü saptanan olgularda; sistoskopik bulgularla, tümöre ait patolojik bulgular, NMP-22 düzeyleri ile karşılaştırılmıştır.

Grup 1 için duyarlılık ve özgüllük değerleri sırasıyla %79, %88 grup 2 için ise %61, %47 olarak bulunmuştur. Ta ile T1, T1 ile T2 ve T2 ile T3 arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ( $p>0.05$ ). Ta ile T2, Ta ile T3, T1 ile T3 ve T4 ile diğer tüm gruplar arasındaki fark anlamlı idi ( $p<0.05$ ). Patolojik spesimenlerde, derece 1-2 arasında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmedi ( $p>0.05$ ). Derece 1-3 ve 2-3 arasındaki farklar anlamlı bulundu ( $p<0.05$ ). Tümör boyutuna göre (<1cm, 1-3cm, 3-8 cm ve >8cm), NMP-22 ortalama değerleri sırasıyla; 11ü/ml, 15ü/ml, 34ü/ml ve >120 ü/ml bulundu. Tümör büyüklüğüne bağlı NMP-22 değerlerine bakıldığında; <1cm ile 1-3 cm büyüklüğündeki tümörler arasında istatistiksel olarak anlamlı fark görülmedi ( $p>0.05$ ). 3-8 cm ve >8cm tümörlerde saptanan NMP-22 düzeyi ile diğer tümörler arasındaki fark anlamlı bulundu ( $p<0.05$ ). Tümörün sistoskopik görünümü ve ortalama NMP-22 düzeyleri karşılaştırıldı ve papiller, solid, miks tümörlerde NMP-22 düzeyleri arasında anlamlı fark saptanmadı ( $p>0.05$ ).

Çalışmamız NMP-22'nin mesane kanseri tanısı koymada yetersiz olduğu yönündedir. Ancak invaziv karakterde, yüksek dereceli ve büyük hacimli tümörlerin daha fazla oranda NMP-22 salgıladığı gözlenmiştir. NMP-22 pozitifliği, mesane tümörünün daha agresif nitelikte olduğunu göstermekle birlikte tanı ve takipte sistoskopiye üstünlüğü görülmemiştir.

**Anahtar Kelimeler:** Mesane Tümörü, NMP-22, Mesane Tümör Belirleyicileri.

## SUMMARY

### Comparison of Diagnostic and Predictive Value of Nuclear Matrix Protein 22 with Pathological and Cystoscopic Findings in Bladder Tumor

We planned comparative evaluation of diagnostic property and predictive value of NMP-22 in primary and recurrent bladder cancer according to cystoscopy and pathologic findings.

A total of 89 patients were included into this study. Group I comprised 39 patients who admitted to urology outpatient clinics with symptoms highly suggestive of bladder cancer (such as hematuria, cystism and/or prostatism symptoms). The rest of the patients (n:50) had diagnosed pathologically bladder cancer, who have been on maintenance therapy after TUR-M or waiting for radical cystoprostatectomy or taking systemic chemotherapy (Group II). In our study methods, each group underwent determination of NMP-22 values in the urine with ELISA method and the results were evaluated statistically with sensitivity and specificity test. Additionally, the cystoscopic findings together with pathologic findings were compared with NMP-22 values in patients diagnosed as bladder tumor. The sensitivity and specificity of the NMP-22 test were 79% and 88% respectively in group I, it was determined as 61% and 47% respectively in group II. The differences of the NMP-22 values between Ta-T1, T1-T2, T2-T3 were not significant ( $p>0.05$ ). The differences of the NMP-22 values between Ta-T2, Ta-T3, T1-T3 and between T4-overall T were significant ( $p<0.05$ ). While the differences between grade I-II were not statistically significant ( $p>0.05$ ), the difference between grade I-III and grade II-III were significant ( $p<0.05$ ). Being related with tumor size (<1cm, 1-3cm, 3-8cm and >8cm), the mean values of NMP-22 levels were found as 11u/ml, 15u/ml, 34u/ml and >120u/ml respectively. The comparative evaluation was made according to the tumor volumes and macroscopic appearance. According to the tumor size was classified as <1cm and 1-3 cm tumor were not significant ( $p>0.05$ ), however 3-8cm and >8cm sized tumors were showed statistically significant differences from the other size of tumours ( $p<0.05$ ). The data including the values of NMP-22 were helded from solid, papillary and mixed tumor, the correlations were not statistically significant ( $p>0.05$ ).

Our results indicated that, NMP-22 test is not sufficient for diagnosis of bladder cancer. However, the secretion of NMP-22 was highest in invasive, high grade and high volumes tumors. The determination of NMP-22 in clinical condition must be anticipated more aggressive feature of the tumor, but it has been found that this state was not valuable than cystoscopy in diagnosis and follow-up.

**Key Words:** Bladder tumor, NMP-22, Bladder tumor markers.

\* Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji ABD Uzm. Dr.

\*\* Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji ABD Prof. Dr.

\*\*\* Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji ABD Doç. Dr.

\*\*\*\* Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi, Mikrobiyoloji ABD Yrd. Doç. Dr.

\*\*\*\*\* Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji ABD Arş. Gör. Dr.

Mesane kanseri bir çok özelliği ile önemli toplumsal sağlık problemidir. Ülkemiz sağlık istatistiklerinin düzenli olarak oluşturulmaması nedeniyle, dünya ülkelerinden elde ettiğimiz veriler ışığında erkeklerde görülen kanserler arasında sıklık sırasına göre 4. (%6), kadınlarda ise 6. (%2) sırada yer almaktadır, ürogenital sistem kanserleri içerisinde 2. sıklıkla görülmektedir. ABD sağlık verilerine göre 2000 yılında 53.200 mesane kanseri tanısı, yılda da ortalama 12.000 bu hastalığa bağlı ölüm bildirilmesi konu üzerinde yoğunlaşmayı gerektirmektedir (1, 2).

Mesane tümörlerinin tanı, tedavi ve takibinde karşılaşılan problemler; toplumda hastalığa bağlı bilgi azlığı, tümörün multifokal gelişmesi, sık nüks ve yüksek oranda progresyon göstermesinden kaynaklanmaktadır. İlk tanı anında mesane kanserlerinin %75-85'i mukoza ve submukozaya sınırlı (Ta, Tis ve T1) iken %15-25'i kas invaziv ve lenf nodu pozitif olan olgulardır (1). İlk tanıdan itibaren 5 yıl içerisinde mesane tümörleri yaklaşık %50-70 oranında nüks etmekte ve %10-20'si invaziv hale geçmektedir (3). Mesane tümörleri ilk saptandığında organa sınırlı ise 5 yıllık yaşam şansı yaklaşık %94 iken lokal invaziv ve metastatik tümörlerde bu oranlar sırasıyla %49 ve %6'a düşmektedir (4).

Mesane kanseri kesin tanısını koymada günümüzde sistoskopik değerlendirme ve mesane biyopsisi altın standart olarak kabul görmektedir. Ancak sistoskopinin invaziv girişim olması, pratik olmaması ve ayrıntılı değerlendirme yapılabilmesi için çoğu kez anestezi gerektirmesi önemli dezavantajlardır. Üriner sitoloji, bu alanda oluşan boşluğu dolduracak önemli avantajlar içermesine rağmen, tecrübeli üropatolog mesane kanseri tanısı için vazgeçilmez unsurdur. Ayrıca sitolojik değerlendirmenin mesane biyopsisine göre özellikle özgüllüğünün düşük olması, bu alanda yeni arayışları devamlı gündemde tutmuştur. Diğer yandan üropatolog tarafından değerlendirilse bile, yüksek dereceli tümörlerde ve karsinoma insitu olgularında sitoloji ile tanı kolay konabilirken düşük dereceli, iyi diferansiye tümörlere sitoloji ile tanı koymak oldukça zordur (4, 12). Son yıllar-

da mesane kanserlerinin gerek erken tanısında gerekse takibinde sistoskopi ve sitolojiye üstünlük sağlayacak yöntemler geliştirilmeye çalışılmış, birtakım tümör belirteçleri; "bladder tumor antigen" (BTA), "telomerase", "fibrinogen degradation product" (FDP) ve NMP-22 ile bu açıdan önemli yol alınmıştır (5-7).

NMP-22 ilk kez, 1974'de Berezney ve Coffey tarafından DNA replikasyon ve gen ekspresyonunda santral rol oynayan non kromatin yapısında bir protein olarak tanımlanmıştır. Nükleer matriks, çekirdeğin iskeletini oluşturmaktadır. DNA replikasyonu ve transkripsiyonunda, RNA işlenmesi, gen organizasyonu ve gen ekspresyonunda önemli rol oynamaktadır.

Malign transformasyonlarda nükleer matriks de patolojik, ayırt edici özelliği olan bazı nükleer değişiklikler göstermektedir. NMP-22 düzeyi normal bireylerin idrarlarında düşük seviyelerde bulunurken ürotelyal kanserlerde artmaktadır (8).

Çalışmada mesane tümörlerinin tanı ve izleminde altın standart yöntem olarak kabul edilen sistoskopi ve mesane biyopsisine ait bulgularla ELISA yöntemi ile saptanan NMP-22 düzeyleri karşılaştırılmıştır.

#### MATERYAL VE METOD

Çalışmaya toplam 89 hasta alındı. Hastalardan 39'u üroloji polikliniğine hematüri, sistizm ve/veya prostatizm semptomları ile başvuran mesane kanseri olma açısından yüksek riskli hastalardı (Grup1). Diğer 50 hasta ise daha önceden mesane tümörü teşhisi alan, transüretral rezeksiyon (TUR-M) yapılmış, intravezikal kemo/immünoterapi alan ya da invaziv mesane kanseri grubunda radikal sistektomi yada sistemik kemoterapi planlanan hastalardı (Grup 2). Hastaların tümör etiyolojisine yönelik ve genel medikal öyküleri alındı ve genitoüriner sistem muayeneleri ile birlikte sistemik fizik muayeneleri yapıldı.

Laboratuvar incelemeleri olarak tam kan sayımı, rutin biyokimyasal tetkikler, tam idrar tahlili ve ELISA yöntemi ile NMP-22 testi yapıldı. Çalışmanın parçası olarak sistoskopik muayene ve

gerektiğinde mesane biyopsisi alındı. Ayrıca grup 2 hastalara ve mesane tümörü saptanan grup 1 olgularında klinik evreleme amaçlı bilgisayarlı tomografi kullanıldı.

NMP-22 testi için sabah ilk idrar örnekleri alınarak üretici firma (Matritech Inc. Newton, MA) tarafından belirtilen şekilde hazırlanıp test edildi. Hastalara son 7 gün içerisinde sistoskopik muayene ve üriner kateterizasyon işlemi yapılmamış olmasına dikkat edildi.

NMP-22 testinin kalitesi, duyarlılık, özgüllük ve öngörü değerleri hesaplanarak belirlendi. "Cut-off" değeri 10 ü/mL olarak kabul edildi.

Her iki grupta mesane tümörü saptanan hastalarda, tümörün sistoskopik özellikleri (boyutları, solid/papiller karakteri) ile NMP-22 düzeyi ölçümleri karşılaştırıldı. Çok odaklı tümörlerde, tümör boyutları ölçümünde ayrı ayrı saptanan alanların toplamı kullanıldı. Ayrıca yine mesane tümörü

saptanan olgularda tümör derecesi ve evresi (klinik ve patolojik evreleri) ile de NMP-22 düzeyleri karşılaştırıldı. Tümör dereceleme sistemi olarak WHO (derece I-III) sistemi, evreleme olarak da TNM (Ta- TIV) klasifikasyonu kullanıldı.

Çalışma sonunda elde edilen verilerin istatistiksel değerlendirilmesinde "ki-kare" testi kullanıldı.

### BULGULAR

Çalışmaya alınan 89 hastanın 7'si kadın (%8), 82'si erkek (%92) idi. Hastaların yaş ortalaması 56,5 (49-79) olarak belirlendi. NMP-22 testi tüm hastalara uygulanırken grup 1 hastalarında yapılan incelemeler ve sistoskopik biyopsi neticesinde 14 hastada mesane değişici epitel hücreli tümör saptandı ve bunlardan 11'inde NMP-22 (+) idi. Bu gruptaki hastalardan mesane tümörü dışında patoloji saptanan 25 hastadan 11'inde de NMP-22 (+) saptandı (Tablo1).

**Tablo 1:** Grup 1'i oluşturan hastaların dağılımı ( n=39)

	Hasta Sayısı	NMP-22 (+)
Tümör var	14	1
Tümör yok	25	11
Üriner enfeksiyon	8	4
Ürolityazis	7	3
BPH	8	4
İnterstisyel sistit	2	-

Grup 2 hastalarında ise 50 hastanın 33'ünde değişici epitel hücreli tümör saptandı ve bu hastaların 20'sinde NMP-22 (+) idi. Kalan 17 hasta daha önceden TUR-M yapılmış ve şu anda remisyonda ya da intrakaviter kemo/immünoter-

api yapılan hastalardı. Yeni tümör saptanmayan bu hastaların 9'unda NMP-22 (+) saptandı.

Her iki grupta saptanan NMP-22 duyarlılık, özgüllük ve öngörü değerleri tablo 2'de gösterilmiştir.

**Tablo 2:** Gruplara ait NMP-22 testinin duyarlılık, özgüllük ve tanı testinin pozitif ve negatif öngörü değerleri

	Hasta sayısı	Duyarlılık(%)	Özgüllük(%)	PÖD(%)	NÖD(%)
Grup 1	39	79	88	79	88
Grup 2	50	61	47	69	39
Toplam	89	66	71	72	65

PÖD=pozitif öngörü değeri, NÖD=negatif öngörü değeri.

Patolojik derece 1 ve 2 arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmazken ( $p>0.05$ ) derece 1 ile 3 ve derece 2 ile 3 arasındaki fark anlamlı bulundu ( $p<0.05$ ) (Tablo 3).

Patolojik evreleme Ta, T1, T2, T3, T4 olarak

gruplandırıldı. Ta ile T1, T1 ile T2 ve T2 ile T3 arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmazken ( $p>0.05$ ) Ta ile T2 ve T3, T1 ile T3 ve T4 ile diğer tüm gruplar arasındaki fark anlamlı idi ( $p<0.05$ ) (Tablo 3).

**Tablo 3:** Histopatolojik tanısı, evre ve derecesi saptanan olguların NMP-22 duyarlılık ilişkisi (n=64)

	Ta	T1	T2	T3	T4	DI	DII	DIII
Hasta	10	13	9	9	6	20	13	14
NMP-22 (+)	5	7	6	7	6	11	9	13
<b>Duyarlılık(%)</b>	<b>50</b>	<b>54</b>	<b>67</b>	<b>78</b>	<b>100</b>	<b>55</b>	<b>69</b>	<b>92</b>

Grup 1 ve 2'de mesane tümörü saptanan 47 olgu sistoskopik tümör büyüklüklerine göre; <1cm, 1-3 cm ve 3-8 cm ve >8cm olmak üzere dört gruba ayrıldı. Tümör büyüklüğüne bağlı NMP-22 değerlerine bakıldığında; <1cm ve 1-3 cm büyüklüğündeki tümörler arasında istatistiksel olarak anlamlı fark görülmedi ( $p>0.05$ ). 3-8 cm ve >8cm tümörlerde saptanan NMP-22 düzeyi ile

diğer tümörler arasındaki fark anlamlı bulundu ( $p<0.05$ ). Hastalara uygulanan bilgisayarlı tomografilerinde 4 hastada "mesanenin tamamına yakını dolduran tümör kitlesi" ifadesi vardı ve sistoskopi ile sözkonusu tümör teyit edildi. Bu hastaların tamamında laboratuvar NMP-22 ölçümlerinde üst sınır kabul edilen 120ü/mL'nin de üzerinde NMP-22 düzeyi tanımlanmıştır.

**Tablo 4:** Tümör boyutu ile NMP-22 pozitifliği ve ortalama NMP-22 düzeylerinin karşılaştırılması

	<1cm	1-3cm	3-8 cm	>8cm
Hasta sayısı	19	1	8	4
NMP-2 (+)	14	13	7	4
<b>Duyarlılık (%)</b>	<b>74</b>	<b>81</b>	<b>88</b>	<b>100</b>
<b>Ortalama NMP-22 düzeyi (ü/mL)</b>	<b>11</b>	<b>15</b>	<b>34</b>	<b>&gt;120</b>

Tümörler sistoskopik görünümüne göre solid ve papiller ve miks olarak üç gruba ayrıldı ve

NMP-22 değerleri karşılaştırıldı, aralarındaki ilişki anlamsızdı ( $p>0.05$ ) (Tablo 5).

**Tablo 5:** Tümörün sistoskopik görünümü ve NMP-22 duyarlılığı ve ortalama NMP-22 düzeyleri ile karşılaştırılması

	Papiller	Solid	Miks
Hasta sayısı	31	8	8
NMP-22 (+)	24	7	7
Duyarlılık(%)	77	87	87
Ortalama NMP-22 Düzeyi ( ü/mL)	17	20	22

## TARTIŞMA

Literatür verilerine göre 2000 yılı içerisindeki erkek ölümlerinin %3'ünün nedeni olarak mesane kanseri gösterilmiştir (22). Mesane kanserlerinin %90'ı transizyonel hücreli kanserlerdir. Transüretal rezeksiyonu takiben hastaların %70'inde rekürrens gözlenmekle beraber, düşük dereceli papiller tümörler (Ta,T1) nadiren kas invazyonu yapacak şekilde progresyon gösterirler. Buna karşın T1s veya yüksek dereceli papiller hastalıkların %30-50'sinde intravezikal tedaviye rağmen progresyon saptanmaktadır (23). Bu göstergeler mesane tümöründe erken tanı koyarak acil tedaviye başlamayı ve sıkı bir takibi vazgeçilmez kılmaktadır (3,13,14).

Sistoskopik inceleme ve biyopsi mesane kanserinin erken tanı ve takibinde altın standart olarak kabul gören yöntemdir. Lezyonun gözle görülmesi ve aynı anda biyopsi alınabilmesi, böylece histopatolojik incelemeye olanak sağlaması gibi ayrıcalıklara sahiptir. Ancak sistoskopinin invaziv olması ve bu nedenle hasta-hekim uyumunu bozması, ve hastalarda ek maliyet getirmesi başlıca dezavantajlarıdır. Bu nedenle daha ucuz, hasta takibini kolaylaştıran, invaziv olmayan, duyarlılığı ve özgüllüğü yüksek yeni tümör belirleyicilerine ihtiyaç duyulmuştur. İlk kullanıma giren sitolojinin ardından yöntemler hızla artmış ve BTA, telomeraz, FDP gibi tümör belirleyicileri tanımlanmıştır. Karşılaştırmalı veriler incelendiğinde görülmektedir ki hiçbir yöntemin özgüllüğü ve duyarlılığı %100 değildir. Bu yöntemlerden birisi de nükleer matriks proteinleridir. Soloway ilk kez normal insan idrarıyla karşılaştırıldığında mesane kanserlilerin idrarlarında yüksek oranda NMP-22 saptandığını göstermiştir (9). Nükleer matriks proteinlerinin idrarda normalden fazla bulunmasının aşırı hücre büyümesi ve tümör varlığı ile ilişkili olduğu bildirilmiştir ve bu amaçla çalışmalar NMP-22 üzerine yoğunlaşmıştır (9,15).

Hematüri, mesane tümörünün en sık ve en önemli belirtisi olmakla birlikte hematüri nedeniyle, NMP-22 ile yapılan çalışmalarda %8,5 ile %100 oranında yanlış pozitiflik oranları

bildirilmiştir (8,16,17). Atsü ve arkadaşlarının (18) yapmış olduğu çalışmada hematürinin NMP-22 sonucunu yükselterek yanlış pozitiflik oluşturduğunu ancak bu yüksekliğin üriner enfeksiyondaki kadar bile olmadığı gösterilmiştir. Çalışmamızda bu nedenle hastalarda ölçümden 7 gün önce sistoskopik muayene veya üretral girişim yapılmamış olmasına dikkat edildi.

Ming-Yuan Lee ve ark. (12) sağlıklı insanlarda 3.75 ü/ml, hematüriilerde 6.39 ü/ml, aktif hastalığı olmadan mesane tümörü öyküleriyle 5.45 ü/ml ve transizyonel hücreli mesane kanserlilerde 18.95 U/ml bildirmiştir. Carpitino ve ark. (10) ise mesane kanserlilerde idrar NMP-22 düzeyinin normal insanlara göre 25 kat yüksek olduğunu göstermiştir. Aynı çalışmada cut-off değeri olarak 10 ü/ml alındığında NMP-22'nin mesane kanserindeki duyarlılığının %69.7, özgüllüğünün %78.5 olduğu gösterilmiştir. Landman ve ark. (11) ise cut-off değeri olarak 7 ü/ml alındığında duyarlılığın %81, özgüllüğün %71 olduğunu göstermişlerdir. Bizim çalışmamızda ise 10 ü / mL değeri cut-off olarak alındığında NMP-22 duyarlılığı ve özgüllüğü %66 ve %71 olarak bulunmuştur. Literatür verilerine karşılaştırıldığında elde ettiğimiz veriler birbirine yakın olarak bulunmuştur (Tablo 6). Ramakumar; sitoloji, NMP-22, BTA stat, FDP, telomeraz, kemoluminesans, hemogloblin ve "dipstick" hemogloblin ile yaptığı çalışmada NMP-22 duyarlılığını %53 özgüllüğünü %60 bildirirken, telomerazın duyarlılığını %70, özgüllüğünü %99 bildirerek telomerazın mesane tümörü ile ilişkisini ortaya koymuştur (24).

Çalışmamızda NMP-22 testinin mesane tümörlerinde tümöre ait patolojik bulgularıyla karşılaştırma yapılmıştır. Bu konuda literatür verilerine bakıldığında; Getzenberg ve arkadaşlarının (19) yaptıkları çalışmada ameliyat sonrası dönemde hızlıca gelişen tümör tekrarlamasını belirlemede ve düşük dereceli tümörlerin erken tanısında yararlı olduğunu bildirmişlerdir. Sanchez ve arkadaşları ile Miyanaga ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmalarda; yüzeysel tümörlere karşın invaziv tümörlerde, papiller tümörlere karşın solid tümör-



lerde, tek odaklı tümörlere karşın çok odaklı tümörlerde, NMP-22'nin duyarlılığının arttığı gösterilmiştir (16,17). Stampfer ve arkadaşları (15) idrar NMP-22 değerleri ile tümörün evresi ve histolojik derecesi arasında ilişki olduğunu saptamışlardır. Bizim çalışmamızda da benzer şekilde, ileri evre ve yüksek dereceli tümörlerde NMP-22'nin duyarlılığının arttığı gözlenmiştir. Kaya ve arkadaşları (20) NMP-22'yi idrar sitolojisi ile karşılaştırmış; idrar sitolojisinin daha özgül

olduğu, ancak NMP-22'nin daha duyarlı ve tanı değeri açısından daha üstün olduğunu saptamışlardır. Shelfo ve arkadaşları da (21) istatistiksel olarak idrar NMP-22 düzeyleri ile tümör derecesi ve yayılımı arasında ilişki olmamasına karşın, kasa invaze transizyonel hücreli tümörlerde NMP-22 düzeylerinin daha yüksek olduğunu bildirmektedirler. Değişik literatür verilerinde NMP-22 özgülüğü ve duyarlılığı tablo 6'da özetlenmiştir.

**Tablo 6:** Literatürde NMP-22 özgülüğü ve duyarlılığı ile ilgili yapılan çalışmalardan örnekler.

Çalışma	Olgu sayısı	Duyarlılık	Özgüllük	Pozitif belirleyicilik	Negatif belirleyicilik
Shelfo SW	125	70	78.5	57.5	86
Delnero A	105	82.8	63	-	-
Zippe C	330	100	85	29	100
Ramakumar S	57	53	60	-	-
Sharma S	278	82.4	82	38.9	97.1
Shanchez M	267	80.7	90.8	92.7	75.8
Landman J	47	81	77	-	-
Akaza H	183	85.7	78.7	25	98.5
Stampfer S	231	48.5	91.8	65.3	84.9
Carpinato G	97	88	70	-	-
Lahme S	84	90	65.9	-	-
Gutierrez BJL	150	76.3	90.5	89.2	78.8
Mian C	240	56	79	45	90
Atsü N	202	78.1	66	59.5	82.5

Çalışmada ayrıca mesane tümörlerinin sistoskopideki makroskopik görünümü ve tümör hacmi ile NMP-22 düzeyleri karşılaştırıldı. Buna göre tümör hacmi büyük olgularda daha yüksek oranda NMP-22 salgılandığı saptanırken tümörün makroskopik görünümüne göre farklılık izlenmedi.

Çalışmada elde ettiğimiz veriler, NMP-22'nin primer mesane tümörü tanısı koymada yetersiz olduğunu göstermektedir. Çünkü yapılan hiçbir çalışmada NMP-22 duyarlılığı ve özgülüğü %100 olarak saptanmamıştır. Bununla beraber bizim çalışmamızda yüksek dereceli, ileri evrede ve yüksek hacimli tümörlerde NMP-22'nin daha yüksek

oranda salgılandığı gözlenmiştir. Bugün için elde ettiğimiz verilere göre, mesane tümörü tanı ve takibinde, NMP-22 tarama yönteminin yetersiz olduğu görülmektedir. Ancak “NMP-22’nin özgül- lüğünü ve duyarlılığını artırmaya yönelik ne yapılabilir? Özellikle hangi hasta grubunda ilk

seçenek olmalıdır? Takip hastalarında ne kadar sıklıkta bakılmalıdır?” gibi sorulara net yanıt bulunduğu sistoskopi ve biyopsi yöntemine alternatif, daha az invaziv yöntem olarak kullanılabileceğini düşünmekteyiz.

**KAYNAKLAR**

1. Waters WB. Invasive bladder cancer-where do we go from here? J Urol 1969; 155:1910-1911
2. Greenlee RM. Cancer Statistics. CA Cancer J Clin 2000; 50:7
3. Abel PD. Prognostic indices in transitional cell carcinoma of bladder. Br J Urol 1998; 62:103
4. Konety BR, Svang T, Dhir NR ve ark. Detection of bladder cancer using a novel nuclear matriks protein, BCLA-4. Clin Can Res 2000; 6: 2618-2625
5. Kolave E, Landman J, Chang Y ve ark. Detecting human bladder carcinoma cells in voided urine samples by assaying for the presence of telomerase activity. Cancer 1998; 82: 708-714
6. Sarosdy MF, Hudson MA, Ellis WJ ve ark. Improved detection of recurrent bladder cancer using the bord BTA stat test. Urology 1997; 50: 349-353
7. Schmetter S, Hebicht KK, Morales LA ve ark. A multicenter trial evaluation of the fibrin/fibrinogen degradation products test for detection and monitoring of bladder cancer. J Urol 1997; 158: 801-805
8. Ramakumar S, Bhuiyan J, Besse J ve ark. Comparison of screening methods in the detection of bladder cancer. J Urol 1999; 161: 388-394
9. Soloway MS, Briggman JU, Carpitino GA ve ark. Use of a new tumor marker, urinary NMP-22, in the detection of occult or rapidly recurring transitional cell carcinoma. J Urol 1996; 156: 363-367
10. Carpitino GA, Stadler WM, Briggman V ve ark. Urinary nuclear matriks protein as a marker for TCC of the urinary tract. J Urol 1996; 156: 1280-1285
11. Landman J, Chang Y, Avaler E ve ark.. Sensitivity and spesifity of NMP-22, telomerase and BTA in the detection of human bladder cancer. Urology 1998; 52: 393
12. Lee MY, Tsou MH, Cheng MH, ve ark. Clinical application of NMP-22 and urinary cytology in patients with hematuria or a history of urothelial carcinoma. W J Urol 2000; 18: 401-405
13. Öge Ö, Erdem E, Atsü N ve ark. Proposal for changes in cystoscopic follow-up patients with low-grade pTa bladder tumor. Eur Urol 2000; 37: 271-274
14. Page BH, Levison VB, Curven MP. The side recurrence of non infiltrating bladder tumors. Br J Urol 1978; 50: 237-242
15. Stampfer DS, Carpinato GA, Rodriguez J et al. Evaluation of nuclear matriks protein 22 in detection of transitional cell carcinoma of the bladder. J Urol 1998; 159:394-398
16. Sanchez CM, Herrero E, Megias J ve ark. Evaluation of nuclear matriks protein 22 as a tumor marker in detection of transitional cell carcinoma of the bladder. BJU Int. 1999; 84: 706-713
17. Miyanaga N, Akaza H, Ishikawa S ve ark. Clinical evaluation of NMP-22 in urine as a novel marker for urothelial cancer. Eur Urol 1997; 31: 163-168
18. Atsü N, Ekici S, Öge O ve ark. False- pozitif results of the NMP-22 test due to hematuria. J Urol 2002; 167: 555-558
19. Getzenberg RH, Konety BR, Oeler TA ve ark. Bladder cancer-associated nuclear matriks proteins. Cancer Res 1996;56: 1690-1694
20. Kaya E, Atakan İH, Alagöl B ve ark. Mesanenin değişici epitel hücreli kanseri tanısında nükleer matriks protein 22 (NMP22)'nin yeri. Türk Üroloji Dergisi 2001; 27: 279-284,
21. Shelfo SW, Soloway MS: The role of nuclear matrix protein 22 in the detection of persistent or recurrent transitional cell cancer of the bladder. World J Urol 1997; 15: 107-111
22. Lee GRM. Cancer statistics. CA Cancer J Clin 2000; 50: 7
23. Lee GRT, Murray T, Bolden S, ve ark. Cancer statistics. CA Cancer J Clin 2000; 50: 7-33

# AÇIK KALP CERRAHİSİ SONRASI ERKEN EKSTÜBASYON; RUTİN İŞLEM OLABİLİR Mİ?

Hasan Uncu\* ❖ Kerim Çağlı\* ❖ Sabahattin Göksel\*\* ❖ Mahmut Mustafa Ulaş \*

Ülkü Yıldız\* ❖ Kemal Korkmaz\* ❖ Erol Şener\* Oğuz Taşdemir\*

## ÖZET

Son yıllarda açık kalp cerrahisinde tercih edilmeye başlayan erken ekstübasyonun rutin işlem olabirliğini göstermek için prospektif olarak bu çalışma yapılmıştır. Çalışmaya iki ayrı klinikte 2 yıl boyunca 375 çalışma grubu, 382 kontrol grubu olmak üzere toplam 757 hasta dahil edilmiştir. Tüm hastaların demografik verileri, intraoperatif verileri, postoperatif komplikasyonlar, entübasyon süreleri, yoğun bakım kalış süreleri kaydedilmiştir. Çalışma grubunun yaşları  $55.3 \pm 11.8$  yıl iken, kontrol grubununki  $56.7 \pm 11.5$  yıldır. Ekstübasyon süreleri çalışma grubunda  $4.0 \pm 1.5$  saat iken, kontrol grubunda  $11.2 \pm 8.4$  saattir. Yoğun bakımda kalış süreleri ise çalışma grubunda  $9.7 \pm 6.1$  saat iken, kontrol grubunda  $20.7 \pm 15.6$  saattir. Erken ekstübasyon uygun anestezi protokolleriyle açık kalp cerrahisinde rahatlıkla uygulanabilir. Bu yaklaşımlar maliyet açısından da önemli faydalar sağlamaktadır.

**Anahtar Kelimeler** : Erken Ekstübasyon, Açık Kalp Cerrahisi

## SUMMARY

### *Early Extubation After Open Heart Surgery; Can it Be Routine Procedure?*

This study is performed prospectively to show the possibility of beginning to prefer early extubation as a routine procedure in open heart surgery recently. In this study, 375 study group, 382 control group, 757 overall patients were included for two years in two different clinics. All patients demographics, intraoperative data, postoperative complications, entubation time and intensive care unit periods were recorded. In study group age was  $55.3 \pm 11.8$  years, in control group age was  $56.7 \pm 11.5$  years. Extubation time in study group was  $4.0 \pm 1.5$  hours, in control group was  $11.2 \pm 8.4$  hours. Intensive care unit period in study group was  $9.7 \pm 6.1$  hours, in control group was  $20.7 \pm 15.6$  hours. Early extubation with preferred anesthesia protocols can be performed readily in open heart surgery. This approach also provides significant benefits in cost.

**Key Words** : Early Extubation, Open Heart Surgery

Geçtiğimiz 4 dekad içerisinde kalp cerrahisinde önemli aşamalar kaydedilmiş olup, bunlar arasında en önemlilerinden biri de kardiyak anestezidir. Kardiyak anestezideki önemli gelişmelerden biri açık kalp cerrahisinde hemodinamik stabilitedeki üstünlüğü nedeniyle gelenek halini almış olan yüksek doz opioid anestezisine alternatif olarak fast track (erken derlenme) uygulamasının ortaya çıkmasıdır (1-6). Yüksek doz opioid kullanımına bağlı hastanın uzun süre mekanik ventilasyon desteğine ihtiyaç duyması ve buna bağlı olarak geç ekstübe olması derlenmeyi geciktirmekte, yoğun bakım ve hastanede kalış süresini uzatmaktadır. Böylece operasyonun maliyeti artmakta, kliniğin hasta sirkülasyonu azalmaktadır

(4). Günümüz ekonomik koşullarına uygun şekilde hasta sirkülasyonunu arttıran, yoğun bakım ve hastane kalış sürelerini azaltarak ekonomik getiri sağlayan "fast-track" (FT) protokolü ile hastaların konforunu azaltmadan, erken ekstübasyon ve mobilizasyon sağlanmaktadır (7).

Erken ekstübasyon, "fast track" uygulamasının anahtar adımıdır. Erken ekstübasyon açık kalp cerrahisinden sonra ilk 5 saatteki ekstübasyon olarak ifade edilir (5-7).

Anestezi tekniğiyle 4-8 saat içinde ekstübasyon sağlanması hızlı bir ambülasyon ve kardiyak rehabilitasyonu da beraberinde getirir. Erken derlenme protokolünde postoperatif sedasyon, analjezi ve

\* Türkiye Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kalp ve Damar Cerrahisi Dr.

\*\* Özel Çankaya Hastanesi Kalp ve Damar Cerrahisi Kliniği Dr

hemodinamik takip son derece önemlidir. Hedef; operasyon sonrası hemodinamisi normal, spontan solunumu geri dönmüş, istenildiğinde ekstübe edilebilecek stabil bir hastadır (7).

## MATERYAL VE METOD

### a) Çalışma Grupları:

Türkiye Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kalp ve Damar Cerrahisi Kliniği ve Ankara Özel Çankaya Hastanesi Kalp ve Damar Cerrahisi Bölümü'nde Ekim 2000 – Mart 2002 tarihleri arasında açık kalp cerrahisi yapılan hastalar prospektif olarak çalışmaya alındı. Hastalar iki grupta incelendi. Birinci gruptaki 375 hasta (grup 1) fast-track tedavi protokol grubunu, diğer gruptaki 382 hasta (grup 2) ise kontrol grubunu oluşturdu. Gruplardaki hastalar randomize olarak seçildi.

İzole koroner bypass uygulanan hastalar çalışmaya dahil edildi. Ek kapak lezyonu olanlar ya da ek cerrahi işlem gerektirenler çalışma dışı bırakıldı. Çalışmaya dahil edilen hastalar son 6 hafta içerisinde miyokard enfarktı geçirmemiş olanlardı. Renal fonksiyonları bozuk olanlar, nörolojik ve psikiyatrik hastalığı olanlar, karotis hastalığı olup geçici iskemik atak geçirme olasılığı olanlar, preoperatif dönemde medikal inotrop, intra aortik balon desteği alanlar veya acil olarak opere edilen hastalar çalışmaya dahil edilmedi. Hasta seçim kriterlerinden diabetes mellitus, hipertansiyon, kronik obstruktif akciğer hastalığı ve periferik damar hastalığının bulunması elimine edici faktör değildi.

### b) Çalışma Analizi :

Çalışmaya dahil edilen tüm hastalara kliniğe yattıkları günden itibaren beta blokör ve akciğer silier motilite artırıcı ambroksol hidroklorür ile medikasyon başlandı. Her iki grupta da kalp ilaçları ameliyat sabahına kadar verildi. Hastaların tümü ameliyattan bir gece önce 10 mg diazepam (p.o) ve ameliyattan 1 saat önce 10 mg morfin sülfat (0.1 mg/kg, i.m) uygulanarak sedatize edildi. Sefazolin (1 gr, i.m) ile antibiyotik profilaksisine başlandı.

Hastalar ameliyathaneye alındıklarında EKG ve pulse oksimetri ile monitörize edildiler. 16 G ve 18 G olmak üzere iki adet periferik venöz damar yolu ve 18 G kateter ile radyal arter kanülü yerleştirilerek invaziv basınç monitorizasyonu uygulandı.

Hastalar uyuduktan sonra sağ internal juguler ven kateteri yerleştirildi. Hastalara ayrıca idrar debisi, rektal ısı, arteriyel kan gazı, hemoglobin, elektrolit monitorizasyonu uygulandı.

Hastalar 0.1 mg/kg dozunda pankuronyum enjeksiyonunu takiben yaklaşık 2. dakikada entübe edildiler. Entübasyondan sonra oksijen konsantrasyonu (FiO<sub>2</sub> : 0.4) olan oksijen + hava karışımıyla ve PaCO<sub>2</sub> 35-45 mmHg arasında olacak şekilde solutuldu.

Uygulanan anestezi protokolü, grup 1'de (n=375) düşük doz narkotik, midazolam, sevofluran kullanımı içermekteydi. Total fentanil dozu 10-25 ug/kg sınırlarında tutuldu. Hastalar anestezi indüksiyonunda %100 oksijen ve %3 sevofluran solurlarken 0.1 mg/kg midazolam, 10ug/kg fentanil, 0.1 mg/kg pankuronyum uygulandı. Anestezi idamesi % 1-2 sevofluran ve ihtiyaç duyulduğunda yapılan fentanil boluslarıyla sağlandı. Bahsedilen protokol ile hastalara cerrahiden sonra 6 saat içerisinde ekstübe olacak şekilde düzenlenmiş "fast track" kardiak anestezi uygulandı. Ayrıca yoğun bakımda hastalara post operatif ağrı tedavisi ve sedasyon amacıyla morfin (1 mg i.v) veya tramadol (bolus 20mg, bazal infüzyon 5 mg/saat, kilit süresi 15 dk, 4 saatlik limit 100 mg) uygulandı. Ajitasyon görülen hastalarda 1-2 mg midazolam (i.v) uygulandı. Titreme ortaya çıktığında ise 10-20 mg meperidin (i.v) uygulandı.

Grup 2' de (n=382) ise 30 mg/kg fentanil + 0.1 mg/kg diazepam + 0.1 mg/kg pankuronyum ile indüksiyon yapıldı. Akciğerler oksijen konsantrasyonu FiO<sub>2</sub> : 0.5 olacak şekilde hava-oksijen karışımı ile ventile edildi. Anestezi indüksiyonunu takiben ışık refleksi, sistemik arter basıncı ve kalp hızı değişikliklerine göre yaklaşık olarak 45 dakikada bir 7.5 mg/kg intravenöz fentanil bolus tarzında verilerek anestezi sürdürüldü. Operasyon süresince kas gevşetici olarak pankuronyum yine kırkbeş dakikada bir 0.03 mg/kg dozunda uygulandı.

Çalışmaya alınan hastalarda yaş, cins (demografik özellikler), eşlik eden hastalıklar (Diabet, hipertansiyon vb.), ventrikül performans skoru, diyastol sonu basıncı, kros klemp süresi, bypass süresi, hipotermi derecesi, distal anastomoz sayıları, post operatif pozitif inotrop ve İABP

kullanımı, ekstübasyon süreleri, drenaj miktarları, transfüzyonlarda kullanılan taze donmuş plazma ve eritrosit süspansiyon sayıları, yoğun bakımdaki postoperatif komplikasyonlar (aritmi, kanama, LCOS, respiratuar problemler vb.), yoğun bakım kalış süreleri, taburculuk süreleri kaydedildi.

### c) İstatistiki Analiz:

Çalışmaya alınan hastaların istatistiksel analizleri "student" t-testi ile, karşılaştırmalı sonuçlar ise "ki-kare" ve "Fisher's" exact testi ile analiz edildi. İki grup arası karşılaştırmalar "logrank" testi ile gerçekleştirildi. P değerinin 0.05 ve altında olması istatistiksel olarak anlamlı olarak kabul edilmiştir.

### BULGULAR

Grup 1'in yaş ortalaması  $55.3 \pm 11.8$  yıl (33- 79 yıl) iken, Grup 2'de  $56.7 \pm 11.5$  yıl (46-78 yıl) idi. Eşlik eden hastalıklar arasında en sık olarak Grup 1 ve 2 için hipertansiyon gözlemlendi. Her iki grubun demografik verileri karşılaştırmalı olarak Tablo

1'de verilmiştir. Grup 1'de Diabetes Mellitus (DM) 145 hastada (% 38.6), grup 2'de ise 41 hastada (%10.7) mevcuttu. "Fast track" grubunda DM istatistiki olarak anlamlı oranda fazlaydı ( $p=0.001$ ). Grup1 hastalar Grup 2 hastalara göre ventrikül performans skoru ve diyastol sonu başçınçları karşılaştırıldığında daha kötü performans gösteriyordu ( $p=0.001$ ). Ayrıca preoperatif MI geçiren hasta sayısı Grup 1'de Grup 2'ye göre anlamlı olarak daha fazlaydı ( $p=0.0001$ )(Tablo-1).

Her iki gruptaki intraoperatif veriler değerlendirildiğinde aortik kross-klemp süresi, kardiyopulmoner bypass süresi, hipotermi, distal anastomoz sayısı ve eksik revaskülarizasyon açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu (Tablo 2).

Tablo 1: Demografik veriler

	n	%	n	%	
Cinsiyet (E/K)	263/112	70/30	253/129	70/30	AY
KOAH	85	22.6	94	24.6	AY
Hipertansiyon	255	68	191	50	AY
DM	145	38.6	41	10.7	$p=0.001$
SVO	30	8	8	2	AY
Periferik Damar Hastalığı	33	8.8	2	0.5	AY
Preoperatif MI	29	7.7	13	3.4	$p=0.0001$
Diyastol Sonu Basıncı (mmHg)	$14.7 \pm 3.2$		$14.0 \pm 2.6$		$P=0.001$
Ventrikül performans skoru	$10.3 \pm 1.9$		$9.8 \pm 1.7$		$P=0.001$

\*AY : Anlamlılık Yoktur

**Tablo 2.** Operatif veriler

	Grup I	Grup II	p değeri
Aortik kross-klemp süresi (dk)	45 ± 23	43 ± 20.1	AY
Kardiyopulmoner bypass zamanı	71 ± 31	73 ± 33	AY
Hipotermi (0C)	31.5 ± 1.4	31.2 ± 1.2	AY
Distal anastomoz sayısı	2.9 ± 1.3	2.7 ± 1.1	AY
Eksik revaskülarizasyon	24 (%6.4)	56 (%14.6)	AY

\*AY : Anlamlılık Yoktur

Yoğun bakımda “fast track” tedavi protokolü uygulanan hastalardan 44 tanesine pozitif inotrop (%12) kullanılırken, diğer grupta inotrop 42 hastada (%11) kullanıldı.

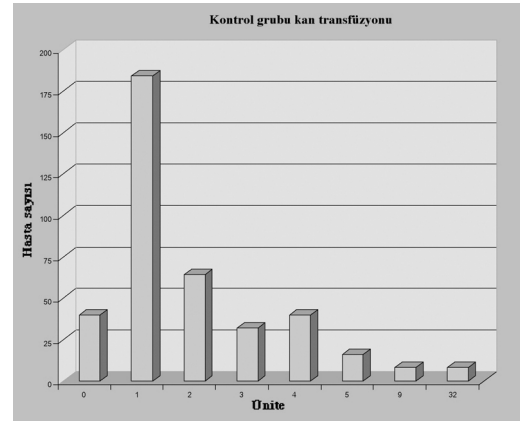
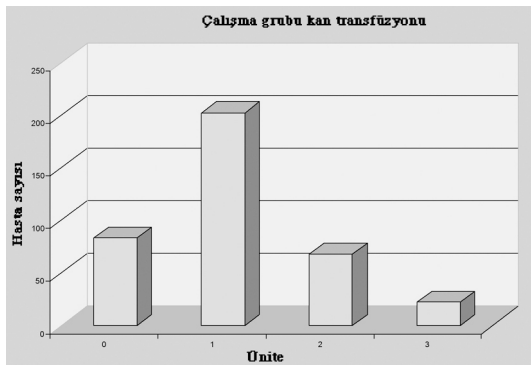
“Fast track” tedavi grubundaki hastaların ortalama ekstübasyon süreleri  $4.0 \pm 1.5$  saat iken, kontrol grubunda  $11.2 \pm 8.4$  saat olarak saptandı. Bu değerlerle fast track grubunda ekstübasyon süreleri istatistiksel olarak anlamlı oranda kısa bulundu ( $p = 0.001$ ).

Postoperatif drenaj miktarları karşılaştırıldığında drenaj alınana dek geçen süre içerisinde drenaj

miktarı Grup 1’de  $492 \pm 164$  ml iken, grup 2’de  $694 \pm 277$  ml idi. Drenaj miktarı fast track tedavi grubunda istatistiksel olarak daha azdı ( $p = 0.001$ ).

Yoğun bakımda hastalara yapılan transfüzyonlarda kullanılan taze donmuş plazma (TDP) adetleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamsızdı. Kullanılan banka kanı sayısı karşılaştırıldığında ise grup 1’de anlamlı olarak daha azdı ( $p = 0.04$ ).

Kan transfüzyonunun dağılımı grafiksel olarak grup 1 ve grup 2 için aşağıdaki şekilde verilmiştir.



Şekil 1 : Grup 1 ve 2’deki kan transfüzyonu

Yoğun bakımda kalış süresi grup 1’de  $9.7 \pm 6.1$  saat, grup 2’de ise  $20.7 \pm 15.6$  saat olup, aradaki fark istatistiki olarak anlamlı idi ( $p < 0.0001$ ). Grup 1’de hastalar ortalama olarak  $4.9 \pm 1.3$  günde taburcu edilirken, grup 2’de bu süre  $5.8 \pm 1.5$  gündü ( $p = 0.001$ ).

Grup 1’de 94 hastada (% 25) postoperatif komplikasyon gelişirken, grup 2’de 91 hastada (% 23.8) postoperatif komplikasyon görüldü. Postoperatif komplikasyonlar arasında istatistiki açıdan anlamlı fark yoktu. Her iki grupta en sık görülen postoperatif komplikasyon aritmiydi. Aritmi oluşturan komplikasyonlar açısından çalışma grubunda 32 hastada atrial fibrilasyon ve 20 hastada ventriküler ekstra sistol gelişirken, kontrol grubunda 23 hastada atrial fibrilasyon ve 30 hastada ventriküler ekstra sistol saptandı. Hiçbir hastada postoperatif nörolojik komplikasyon görülmedi. Gelişen komplikasyonların dökümü Tablo 3’de verilmiştir.

**Tablo 3:** Postoperatif komplikasyonlar.

	Fast-track Grubu		Kontrol Grubu		P değeri
	n	%	n	%	
Düflük debi	8	2.10	15	3.90	AY
Kanama	16	4.26	8	2.90	AY
Respiratuvar Komp.	17	4.53	15	3.90	AY
Aritmi	52	13.80	53	13.80	AY
Diğer	1	0.2	-	-	AY

\*AY : Anlamlılık Yoktur

Grup 1’de bir hastada mediastenit gelişti ve yoğun bakımda 60 gün yattı. Diğer bir hasta ise pnömotoraks ve daha sonra akciğer enfeksiyonu nedeniyle 20 gün yoğun bakımda tedavi gördü.

### TARTIŞMA

“Fast track” tedavinin ana prensibi hastaların hastanede geçirdikleri toplam sürenin azaltılmasıdır. Bir başka deyişle preoperatif hazırlık dönemi, operasyon süreleri, yoğun bakım ve klinik sürelerinin kısaltılmasıdır (1,2,8).

“Fast track” protokolü ile hastalar işlerine, normal aktivasyon ve yaşantılarına daha erken ve verim kaybı olmaksızın dönebilmelidir. Prosedür derlenme süresini kısaltmalı, hemşire ve diğer per-

sonelin iş saatini, yoğun bakım giderlerini azaltmalıdır. Bu parametreler kliniğin hasta sirkülasyonunu morbidite ve mortalitede bir değişiklik yapmadan artırabiliyorsa ve hasta konforunu bozmadan sağlayabiliyorsa ekonomik olarak onaylanabilir (9, 10).

Geçmiş yıllardaki “fast track” tedavi protokolleri, özellikle düşük riskli genç hastalarda uygulanmaktaydı. Bu protokolün komponentlerinden olan erken rehabilitasyon ve erken taburculuk sayesinde postoperatif morbiditeye etkiyen sebeplerin elimine edilebileceği, klinikteki hasta sirkülasyonunun artırılacağı düşünülmüştür. Bunlarla birlikte kalp cerrahisi maliyetlerinin azaltılabileceği de günümüze dek bir çok çalışmada gösterilmiştir (2, 11).

Erken derlenme tedavilerinin ilk basamağı olan erken ekstübasyon “fast track” için anahtar adımdır. Yakın tarihli bir çok çalışmada operasyon çıkışından sonraki ilk 6-8 saat arasındaki sürelerdeki ekstübasyonlar erken ekstübasyon olarak kabul edilmektedir (1, 5, 6).

Güney Amerika’da anestezi tekniğinin optimizasyonu, güvenli miyokard korunması ve cerrahi teknikteki ilerlemeler erken ekstübasyon ve mobilizasyonu rutin bir klinik uygulama haline getirmiştir (12). Erken ekstübasyonun potansiyel yararları arasında siliyer fonksiyonların hızlı normalizasyonu, öksürük refleksinin daha erken toparlanması, intrapulmoner şant fraksiyonunun belirgin olarak düzelmesi, mekanik ventilasyonun kendi taşıdığı venöz dönüşün bozulması veya kardiyak debinin azalması gibi dezavantajların eliminasyonu sayılabilir. Bizim çalışmamızda da Grup 1 olarak nitelendirilen fast track tedavi grubunda ilk 8 saatte ekstübasyon hedeflendi. Grup 1 deki 375 hastanın 273 (%72,8) tanesi ilk 8 saat içerisinde başarı ile ekstübe edildi.

Roland (13) yaptığı çalışmasında koroner bypass cerrahisi yapılan hastalardan %57’sini ilk 8 saatte ekstübe edebildiğini belirtmişti. Ortalama ekstübasyon süresi ise  $5.65 \pm 3.4$  saat olarak vermişti. Engelman ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada 280 hastanın sadece % 20’ni 8 saatin altında bir sürede ekstübe edebildikleri. Ekstübasyonu geciktiren parametreler arasında peroperatif MI, atrial fibrilasyon ve IABP kullanımı sayılmıştı (2). Bizim çalışma grubumuzdaki 6 saatin üzerinde ekstübasyon yapılabilen 11 hasta-



da da yüksek oranda aritmi, hipertansiyon, kanama ve kan transfüzyonu ekstübasyonu geciktiren parametreler olarak saptandı. Bir başka deyişle 273 hasta (% 72,8) başarıyla hedeflenen sürenin altında ekstübe edildi.

Atriyal fibrilasyon koroner cerrahisi yapılan yaşlı hastalarda ortalama olarak % 9.4 - 24 arası oranlarda görülen bir komplikasyondur (1,2). Postoperatif atriyal fibrilasyon prevalansı yaşlı hastalarda genç hastalara nazaran daha fazla gözlenmektedir ve literatürde yaş postoperatif atriyal fibrilasyon gelişimi için belirgin risk faktörü olarak bildirilmiştir (1). 65 yaş üzeri hastalardan oluşan serimizde, erken derlenme grubunda yoğun bakımda 5 hastada (%10) atrial fibrilasyon gelişirken, kontrol grubunda bu oran 3 hastada (%6) gözlemlendi. Servise çıktıktan sonra ise çalışma grubunda ilaveten 27 hastada, kontrol grubunda ise 19 hastada atriyal fibrilasyon gelişti. Bu oranlar literatürdeki belirtilen oranlardan düşük olmakla birlikte bizim çalışmamız açısından her iki grup arasında istatistiksel bir anlam vermiyordu. Fakat hastaların yoğun bakımdan ve hastaneden çıkışlarını geciktiren sebeplerden biriydi.

Cheng ve arkadaşları (14) erken ekstübasyon grubunda iskemi insidansının fazla olduğunu bildirmişlerdir. Erken ekstübasyon grubunda iskemiye eğilim daha yüksektir. Miyokard iskeminin bypass yapılan hastalarda en fazla görüldüğü dönemin erken postoperatif dönem olduğu belirtilmiştir. Bu iskemi sorunu sedasyon ile değil, direkt olarak kan basıncının kontrolüyle ilgilidir (15). Serimizde grup 1'de preoperatif MI 29 hastada gözlenirken (% 7.7), grup 2'de ise 13 hastada (%3.4) gözlenmiştir.

"Fast track" derlenmede kalp cerrahisi sonuçları multifaktöriyeldir. Anestezik ajan seçimiyle beraber, hastaların preoperatif özellikleri, düzgün hemodinamik takip ve teknik faktörler önemlidir. "Fast track" protokolünü uygularken hastanın konforu ve güvenliği tüm ekonomik kaygıların ötesinde olmalıdır. Aksi takdirde yeni ilaçlar, yeni protokoller ve rutinin değişmesi birer maliyeti aşağı çekme egzersizleri haline dönüşür (16).

"Fast track" kardiyak anestezi daha önceden bahsedildiği gibi kalp cerrahisi maliyetlerini düşürmeye yönelik olarak ortaya atılmış ve geliştirilmiştir. Kalp cerrahisi maliyetini arttıran en

önemli faktör ise yoğun bakımda kalış süresinin uzamasıdır. Yeterli analjezi, ısıtma ve uzun etkili solunum depresanlarından kaçınarak koroner bypass greftleme uygulanan hastaların önemli bir kısmında erken ekstübasyon ve yoğun bakımdan erken ayrılma sağlanabilir. Erken ekstübasyon koroner bypass cerrahisi yapılmış hastalarda mümkün olmakla birlikte, hastanın yoğun bakıma çıkışından sonraki ilk saatlerde normotermi, hemostaz ve hemodinamik stabilite sağlanana kadar gerekli analjezi ve sedasyon hastanın konforunu bozmadan uygulanmalıdır (17).

Günümüzdeki ekonomik koşullar, hastanelerin ve kliniklerin sınırlı yatak kapasiteleri ve operasyon için bekleyen hastaların sayısı göz önüne alındığında, "fast track" tedaviler iyice popülerite kazanmaktadır. Fakat bu arada her hasta için bu protokollerin uygulanıp uygulanamayacağı çeşitli tartışmaların konusu olmuştur. Genç hastalara protokolü uygulamak nisbeten kolay olmuşsa da özellikle yaşlı hastaların erken derlenme için daha ayrıntılı irdelenmesi gerekmektedir. Özellikle de miyokardiyal revaskülarizasyona aday olan hastaların yaş grubunun yüksek olduğu ve sayılarının giderek arttığı düşünülürse bu konu daha bir önem kazanmaktadır (1). Daha önce yapılmış bir çok çalışmada koroner arter cerrahisi yapılan ileri yaş grubundaki hastalarda risk faktörlerinin arttığı belirtilmiştir. Bu sebeple başarılı bir erken derlenme sonuçları için dikkatli bir hasta seçimi gereklidir (18).

Bütün bu çalışmaları planlarken sadece erken derlenme değil, hastanın sosyal yaşamına erken dönmesi, perioperatif konforu, operasyona ait kötü anıların olmayışı ve memnuniyeti de önemlidir. Erken derlenme protokolünde sedasyon, analjezi ve hemodinamik takip, post operatif dönemde son derece önemlidir (17).

Literatürde "fast track" protokolü üzerine pek çok çalışma olup, yaşlı hastalarda uygulanabilirliği genç hastalardaki başarılı sonuçlar sonrası gündeme gelmiştir. Lee ve arkadaşlarının çalışmasında genç hastalarla mukayeseli olarak yaşlı hastalara "fast track" protokolü uygulanmış ve benzer sonuçlar elde edilmiştir (1).

Biz çalışmamıza 65 yaş üstü hastaları da katarak, koroner bypass hastalarında "fast track" ve konvansiyonel olmak üzere iki grup oluşturup erken derlenme protokolünün yaşlı hastalarda da

uygulanabilirliğini, morbidite ve mortalite oranını yükseltmeden ve hasta konforunu azaltmadan sirkulasyonun hızlanmasının sağlanabileceğini gösterdik. Yaş ile birlikte gelen morbidite risklerinin kalitatif ve kantitatif artışı erken derlenme protokolünün yaşlı hastalarda uygulanabilirliği üzerine engel oluşturmamaktadır. Bunda önemli etmenlerden biri de modern kardiyak cerrahi teknikler ve klinik pratiklerin yaş faktörünün önemini giderek azaltmasıdır. Uygun hasta seçimi, komplikasyonsuz cerrahi, erken ekstübasyon, ameliyatı takip eden gün içinde mobilizasyon, hızlı postoperatif takip ve taburculuk programı ile 65 yaş ve üstü yaşlı koroner baypas grubunda da erken derlenme protokolü başarı ile uygulanabilir.

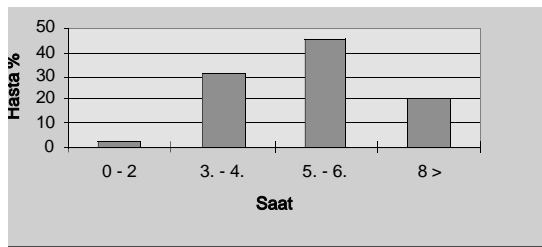
### SONUÇ

Günümüzdeki konvansiyonel metodlarla uyguladığımız hasta bakım modeli pahalıdır ve maliyetleri düşürme adına inceleme altındadır. Bu konuda yapılabilecek tasarrufların başında hastaların kliniklerde kalış sürelerini kısaltmak gelir. Tartışma götürmez bir gerçektir ki, kaynakların daha iyi kullanılması aynı parayla daha çok hastanın tedavi edilmesini mümkün kılar.

Çalışmamızda, erken ekstübasyon ve erken mobilizasyonun daha da önemli olduğu, düşük dozlarda iyi titre edilmiş anestezi ilaçlarının hastalarda fast track derlenmenin mortalite ve morbidite üzerine olan etkileri değerlendirilmiştir.

Çalışmamızdaki hastaların ekstübasyon sürelerine göre dağılımları aşağıdaki şekilde verilmiştir (Şekil 2).

#### Hastaların ekstübasyon saatlerine göre gruplandırılması



Şekil 2 : Hastaların ekstübasyon saatleri

Miyokardiyal revaskülarizasyona aday olan hastaların yaş grubunun giderek yükseldiği ve sayılarının zamanla arttığı göz önüne alındığında sınırlı yatak kapasitelerine sahip klinikler için "fast track" tedaviler giderek daha çok güncelleşmektedir. Genç hastalara protokolü uygulamak nisbeten kolay olmuşsa da her hasta grubunda; özellikle de yaşlı hastaların erken derlenme için daha ayrıntılı irdelenmesi gerekmektedir. Daha önce yapılmış bir çok çalışmada koroner arter cerrahisi yapılan ileri yaş grubundaki hastalarda risk faktörlerinin arttığı belirtilmiştir. Bu sebeple başarılı bir erken derlenme sonuçları için dikkatli bir hasta seçimi gereklidir.

Biz çalışmamızda 65 yaş üstünü de katarak koroner bypass hastalarında fast track ve konvansiyonel anestezi metodu olmak üzere iki grup oluşturup erken derlenme protokolünün yaşlı hastalarda uygulanabilirliğini, morbidite ve mortalite oranını yükseltmeden ve hasta konforunu azaltmadan sirkulasyonun hızlanmasının sağlanabileceğini gösterdik. Yaş ile birlikte gelen morbidite risklerinin kalitatif ve kantitatif artışı erken derlenme protokolünün yaşlı hastalarda uygulanabilirliği üzerine engel oluşturmamaktadır. Bunda önemli etmenlerden biri de modern kardiyak cerrahi teknikler ve klinik pratiklerin yaş faktörünün önemini giderek azaltmasıdır. Çalışmamızda yoğun bakımda kalış süresi grup 1'de  $9.7 \pm 6.1$  saat, grup 2'de ise  $20.7 \pm 15.6$  saat olup, aradaki fark istatistiki olarak anlamlı idi ( $p < 0.0001$ ). Bu da bize hastanede maliyetin en fazla olduğu yer olan yoğun bakım ünitelerinde fast track protokolu hastalarının daha az kalarak, her ne kadar maliyet analizi yapılmadıysa da, maliyette yarar sağlayabildiğini göstermektedir. Ayrıca grup 1'de hastalar ortalama olarak  $4.9 \pm 1.3$  günde taburcu edilirken, grup 2'de bu süre  $5.8 \pm 1.5$  gündü ( $p = 0.001$ ). Bu da maliyetteki yararı gösteren diğer sonuçtur.

**Kaynaklar**

1. Jai HL, Brenda S, Jennifer A ve ark. Fast track recovery of elderly coronary bypass surgery patients. *Ann Thorac Surg* 1999; 68:437-41
2. Richard ME, John AR, Joseph EF ve ark. Fast track recovery of the coronary bypass patient. *Ann Thorac Surg* 1994; 58: 1742-6
3. Richard M. Fast track recovery in the elderly patient. *Ann Thorac surg* 1997; 63: 606-7
4. Martin JL, Laurie WS, Verna J ve ark. Fullerton: Fast track cardiac surgery in a department of veterans affairs patient population: *Ann Thorac Surg* 1997; 64: 134-41
5. Cheng DHC Fast track cardiac surgery pathways. *Anesthesiology* 1998; 88:1429-1433
6. Cheng DHC, Karski J, Peniston C ve ark. Morbidity outcome in early versus conventional tracheal extubation after coronary artery bypass grafting: a prospective randomized controlled trial. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1996; 112:755-764
7. Brendan SS, John DS, Jennifer LO, ve ark. Early extubation following coronary artery bypass surgery *Chest* 1998; 113:1481-88
8. Robert LQ, Felice LR A coronary artery bypass "Fast-Track" protocol is practical and realistic in a rural environment *Ann Thorac Surg* 1997; 64:706-9
9. Kit VA, Robert WE, Rebecca JP, ve ark. Cost-Effectiveness and Predictors of Early Extubation *Ann Thorac Surg* 1995; 60:127-32
10. Noreen PD, Davy CC, Jacek MK ve ark. Intraoperative awareness in fast-track cardiac anesthesia *Anesthesiology* 1998; 89: 1068-73
11. Arom KV, Emery RW, Petersen RJ ve ark. Cost effectiveness and predictors of early extubation. *Ann Thorac Surg.* 1995; 60: 127-32
12. Bold JJ N Economic consideration of the use of new anesthetics: A comparison of propofol, sevofluran, desfluran and isofluran. *Anesth Analg* 1998; 86; 504-509
13. Robert HH, Anoar Z, Milo E Determinants of prolonged mechanical ventilation after coronary artery bypass grafting: *Ann Thorac Surg* 1996; 62;1164-71
14. Cheng DHC, Karski J Morbidity outcome in early versus conventional tracheal extubation after coronary artery bypass grafting: A prospective randomized controlled trial. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular surgery* 1998; 112; 775-783
15. David TW, Davy CHC, Rafal K ve ark. Risk factors of delayed extubation, prolonged length of stay in the intensive care unit, and mortality in patients undergoing coronary artery bypass graft with fast-track cardiac anesthesia: *Anesthesiology* 1999; 91: 936-44,
16. Tuman K, Mcathy R Does choice of anesthetic agent significantly effect outcome after coronary artery surgery? *Anesthesiology* 1998; 70: 189-198
17. Searle NR, Cote S, Taillefer J ve ark. Propofol or midazolam for sedation and early extubation following cardiac surgery. *Can J Anaesth* 1997; 44:629-635
18. Hannan EL, Burke J Effect of age on mortality in coronary artery bypass surgery in Newyork, 1991-1992. *Am Heart J* 1994; 128: 1184-91

# X'E BAĞLI GEÇİŞ GÖSTEREN LENFOPROLİFERATİF SENDROM: KLİNİK, PATOGENEZ VE GENETİKLE İLGİLİ GELİŞMELER

Mutlu Yüksek\* † Aydan İkcioğulları\*

## ÖZET

X'e bağlı geçiş gösteren lenfoproliferatif sendrom (XLP) Epstein Barr virus (EBV) enfeksiyonuna beklenen immün yanıtın verilememesiyle karakterize primer immün yetmezlik hastalığıdır. Hastalığın 3 major klinik görünümü vardır: fatal enfeksiyöz mononükleozis, lenfoma ve disgamaglobulinemi. Hastalığın geni 1998 yılında tanımlanmıştır. Bu gen X kromozomu üzerinde bulunur ve SAP (Signaling lymphocyte activation molecule, SLAM, associated protein – Lenfosit aktivasyon sinyal molekülü ilişkili protein) / SH2D1A/DSHP gibi değişik adlar alır. Bu genin ürünü-SAP- küçük bir lenfosit sinyal molekülüdür. SAP, SLAM ailesi reseptörlerinin intrasitoplazmik bölgesinde bulunan tirozin bazlı motiflerine bağlanır. SLAM ailesi çeşitli immün hücrelerin fonksiyonlarını düzenleyen ve bu hücrelere spesifik bir reseptörler topluluğudur. Bu aileye ait 6 tane reseptör bulunur, SLAM, 2B4, CRACC, NTB-A, CD84 ve Ly9. Bu reseptörler ekstraselüler bölgeleriyle kendilerine özgü ligandlara bağlanırlar. Bu bağlanma sonrası SAP, reseptörlerin intrasitoplazmik bölgelerinde bulunan tirozin bazlı motiflere bağlanır ve böylece, diğer Src homoloji taşıyan sinyal moleküllerinin bu bölgeye bağlanmasını engeller. Ayrıca SAP bir Src kinaz olan FynT'nin aktivasyonuna ve göçüne neden olur. Bu yollarla, SAP intrasitoplazmik sinyal mekanizmalarını düzenler.

SAP yokluğunda SLAM ailesi reseptörlerinin fonksiyonları bozulur. XLP hastalarından elde edilen NK hücrelerinde 2B4 ve NTB-A ilişkili sitotoksikite çok azalmıştır. Ayrıca bu hastalardaki görülen CD4+ hücrelerdeki fonksiyon bozukluğu, olasılıkla, SLAM, NTB-A, Ly9 ve CD84'teki işlev bozukluğuna bağlıdır.

XLP'nin tedavisi, tanı güçlüğü ve hastalığın değişik klinik görünümleri nedeniyle oldukça güçtür. Bugün için tek tedavi yöntemi allojenik kök hücre transplantasyonudur.

**Anahtar Kelimeler:** XLP, Patogenez, Tanı

## SUMMARY

### *X-Linked Lymphoproliferative Syndrome (XLP): Advances in Clinical Presentation, Pathogenesis and Genetics*

X-linked lymphoproliferative syndrome is a primary immunodeficiency characterized primarily by an inappropriate response to Epstein-Barr virus infection. At least 3 major manifestations characterize its clinical presentation: fatal infectious mononucleosis, lymphoma and dysgammaglobulinemia. In 1998 the defective gene in XLP is identified. This gene, variably named SAP (Signaling lymphocyte activating molecule-SLAM-associated protein)/ SH2D1A/DSHP has been mapped on human chromosome X. The product of this gene, SAP, is a lymphocyte specific signalling molecule. SAP interacts with the tyrosine based motifs located in the cytoplasmic domain of SLAM family receptors. SLAM family is an immune cell specific group of receptors that regulate functions of several types of immune cells. There are six members of this family, named SLAM, 2B4, CRACC, NTB-A, CD84 and Ly9. They interact with specific ligands, through their extracellular regions. After ligation SAP binds intracytoplasmic tyrosin based motifs of receptors, hence blocks binding of src-homology containing signaling proteins to the same regions. SAP is also required for recruitment and activation of Src family kinase FynT.

In the absence of SAP, the functions of SLAM family would be compromised or perhaps qualitatively modified. The ability of 2B4 and NTB-A to trigger cytotoxicity is reduced in NK cells of XLP patients. Other than this, it's also possible that, the defect in the CD4+ T cell functions are effected due to altered functions of SLAM and NTB-A, Ly9 and CD84.

Treatment of XLP is being rising difficulty due to heterogenic clinical presentation and problems in definitive diagnosis. At present allogeneic stem cell transplantation is the only definitive cure for XLP.

**Key Words:** XLP, Pathogenesis, Diagnosis.

\* Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, İmmünoloji-Allerji Bilim Dalı

X'e bağlı geçiş gösteren lenfoproliferatif sendrom (XLP) Epstein Barr virus (EBV) enfeksiyonu sonrası gelişen ciddi klinik seyirli, familial, primer immün yetmezlik hastalığıdır (1). İmmün sistemi sağlam kişilerin aksine, bu hastalarda EBV enfeksiyonu kontrol altına alınamaz ve çoğunlukla fatal seyreder. Yaşayan hastalarda hipogamaglobulinemi ve lenfoma gelişir.

Tıp literatüründe ilk kez 1975 yılında, Purtillo tarafından, Duncan ailesinde lenfoproliferatif hastalık nedeniyle ölen 6 erkek hastanın otopsi sonrası tanımlanmıştır (1). Hastalık başlangıçta "X'e bağlı ilerleyici ortak değişken immün yetmezlik" veya tanımlanan aileye atfen "Duncan Hastalığı" olarak adlandırılmıştır. Etkilenen başka hastaların da bildirilmeye başlanması üzerine 1976 yılında adı " X'e bağlı lenfoproliferatif hastalık" olarak değiştirilmiştir. Hastalığın etyolojisi, patogenezi ve tedavisinin daha iyi aydınlatılması için 1978 yılında, hastalığı tanımlayan Purtillo tarafından kayıt sistemi oluşturulmuş ve bu sisteme 2000 yılı sonuna kadar 89 aileden 309 hasta bildirilmiştir (2).

1998 yılında birbirinden bağımsız üç grup tarafından XLP hastalığından sorumlu defektin SH2D1A ( Src homology domain containing protein 1A- Src homoloji bölgesi içeren protein 1A) veya SAP ( Signaling lymphocyte activation molecule, SLAM, associated protein – Lenfosit aktivasyon sinyal molekülü ilişkili protein) geninde yer aldığı bulunmuştur (3). Bu genin tariflenmesi ile hastalığın patogenezi yeni ufuklar açmış ve artık hastalığa kesin tanı koyma olanağı sağlanmıştır.

#### **Klinik**

XLP nadir görülen bir hastalıktır. İnsidansı 1-3/1000000 erkek olarak tahmin edilmektedir (4). İrk ve etnik grup ayırımı gözetmez. Tüm dünyada görülmektedir (2,5).

Hastalığın standart bir fenotipi yoktur ancak hastaların pek çoğunda 3 major klinik gösterimden biri veya birkaçı görülür. Bunlar fulminan enfeksiyöz mononükleozis (FEMN), malign lenfoma ve disgamaglobulinemidir. Daha nadir görülen fenotipler ise lenfositik vaskülit, "pul-

monary lenfomatoid granulomatozis", sitopeni ve bronşiektazidir (2, 6, 7).

XLP'li erkeklerin büyük çoğunluğu EBV ile karşılaşmadan önce tamamen sağlıklı olan bireylerdir. Mutant geni taşıyan bu erkekler, EBV ile karşılaştıklarında ağır ve sıklıkla fatal olan enfeksiyöz mononükleozis tablosu gösterirler. Disgamaglobulinemi ve malign lenfoma EBV ile hiç karşılaşmamış hastalarda da görülebilmektedir. Bu durum XLP'nin tamamen EBV ilişkili bir hastalık olmadığını göstermektedir (2,4,5).

XLP taşıyıcısı kadınlar aseptomatiktir. Normal lenfositler defektif lenfositleri kompanse ederler. Klinik bulgu olmamasına karşın, pek çok taşıyıcıda, EBV'ye karşı oluşan humoral immün yanıt anormallikler gösterir. Anti VCA-IgG titreleri normal yanıtın 4 kat daha fazladır ve anti VCA-IgA ve IgM persistans gösterir (8). Ayrıca bu kadınlarda serum gamaglobulin düzeyleri düşük olabilmektedir (2).

10 yılda mortalite %75, 40.yaşta %100'dür. Ölüm çoğunlukla EBV tarafından oluşturulan hemofagositik sendrom sonrası gelişen multiple organ disfonksiyonu veya malignite tedavilerinin komplikasyonu veya hipogamaglobulinemi sonucu gelişen enfeksiyonlar nedeniyledir.

#### **Fulminan Enfeksiyöz Mononükleozis**

Akut enfeksiyöz mononükleozis hastalığın en ağır formudur. Başlangıç ortanca yaşı 3 (6 ay -40 yıl)'tür, semptomlar başladıktan sonra ortalama yaşam süresi 32 gündür (2,4). Hastalığın belirti ve bulguları klasik EBV'ye benzer ancak daha ağır seyirlidir ve meningoensefalit çok sık görülür. FEMN seyrinde trombositopeni (%93), hepatik disfonksiyon (%89) ve anemi (%81) en sık karşılaşılan bulgulardır (3).

Tipik olarak EBV transforme B hücreler, CD4+ ve CD8+ T lenfositler karaciğer, dalak, timus, beyin ve kalp dokularını infiltre ederek, yıkıma uğratar. Hepatik ensefalopati veya gastrointestinal sistem, akciğer veya beyin kanaması bu hastalıkta görülen en sık mortalite nedenidir.

Hastalıklı erkekler EBV'ye bu kadar duyarlı olmasına karşın, diğer herpes ve herpes dışı virüslere ve bakteriyel patojenlere normal immün

yanıt verirler (9–11).

Kayıtlar incelendiğinde %37 hastanın EBV ile karşılaşmasına karşın FEMN gelişmediği görülmüştür. Bunun nedeni bilinmemektedir ancak hastalığa neden olan mutasyonların çeşitliliği veya diğer genetik veya çevresel faktörler buna neden olabilir (10).

#### **Disgamaglobulinemi**

Hastaların %30'unda görülür, ortanca yaş 9 (1ay-34 yıl) 'dur. EBV pozitif hasta oranı %56'dır (2). Etkilenen erkeklerde değişik derecelerde hipogamaglobulinemi vardır. Bazı hastalarda serumda IgM ve IgA düzeyi yüksek bulunabilir. IgG1 ve IgG3 düzeyleri düşük olabilir (2,5). Aylık IVIG alan hastalarda prognoz diğer fenotiplere göre daha iyidir (5).

#### **Malign Lenfoma**

XLP'li hastaların ortalama %30'unda görülür. Tanı sırasındaki ortanca yaş 6 (2-33)'dir. EBV pozitif hasta oranı %49'dur (2). Başvuru semptomları çoğunlukla ateş, bulantı, kusma, lenfadenopati, kilo kaybı ve abdominal ağrıdır (5).

Lenfoma çoğunlukla ektranodal yerleşimlidir. En sık ileum ve ileoçekal bölgede tutulum görülür. Diğer sık tutulan bölgeler santral sinir sistemi (SSS), karaciğer ve böbreklerdir. Lenfomaların %90'ından fazlası B hücre kökenlidir ve histolojik olarak %50'den fazlası Burkitt tipidir (2,5,7).

#### **Diğer fenotipler**

XLP hastalarının küçük bir bölümünde, hemofagositik sendrom bulguları olmadan, pansitopeni veya eritroid aplazi görülür. Ayrıca hastalarda lenfoid vaskülitler, akciğer ve SSS lenfomatoid granulomatozisi de görülmektedir (6). Bu tür lenfoproliferatif hastalıklarda hem CD4+ hem de CD8+ hücreler baskın topluluğu oluşturmaktadır (2,5,6,7).

#### **Tanı**

##### **XLP sendromu tanı kriterleri: (11)**

##### **Kesin tanı**

Hastanın erkek olması ve bununla birlikte lenfoma, Hodgkin hastalığı, fatal EBV enfeksiyonu, immün yetmezlik, aplastik anemi, lenfohistiyositik hastalık ile aşağıdakilerden en az birinin olması:

SH2D1A mutasyonu,

“Northern blot” analizinde lenfositlerde SH2D1A RNA yokluğu,

Lenfositlerde SH2D1A proteini yokluğu.

Olası tanı

Erkek hasta

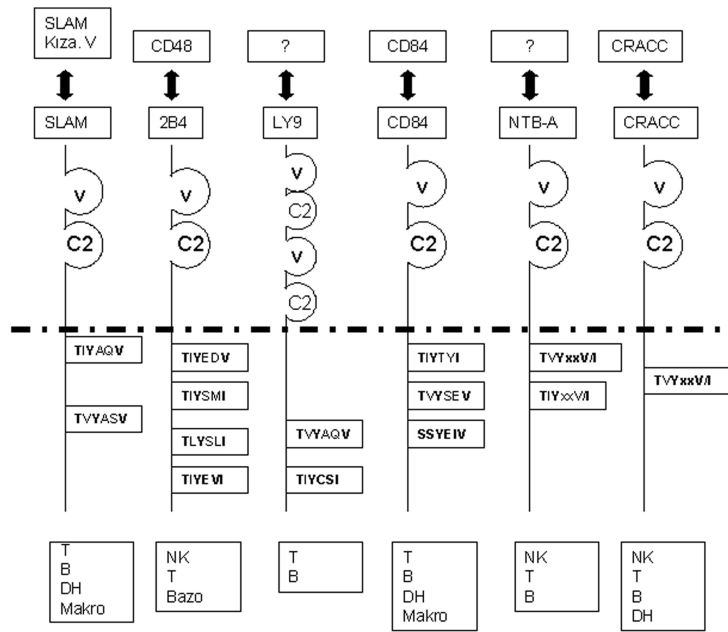
EBV enfeksiyonu sonrası, ölüm, lenfoma, Hodgkin hastalığı, immün yetmezlik, aplastik anemi, lenfohistiyositik hastalık ile birlikte, EBV enfeksiyonu sonrası benzer tanı alan, maternal kuzen, amca, yeğen öyküsünün olması.

#### **XLP'yi taklit eden fenotip**

Erkek hasta, EBV enfeksiyonu sonrası, ölüm, lenfoma, Hodgkin hastalığı, immün yetmezlik, aplastik anemi, lenfohistiyositik hastalık ile birlikte SH2D1A ekspresyonunun normal olması.

#### **Genetik ve patogenezi**

Yeterli bir immün yanıt T lenfositler, B lenfositler, dentritik hücreler, makrofajlar ve NK hücreler gibi immün hücrelerin koordine çalışması, çeşitli reseptörlerin uyarılması ve buna bağlı olarak gelişen hücre içi sinyal mekanizmalarıyla sağlanır. Bu aktivasyon immün, modülatör ve yardımcı reseptörler ve stimülatörler aracılığıyla başlatılır. SLAM ailesi reseptörleri modülatör reseptörlerdir. SLAM (CD150), 2B4 (CD244), Cd84, Ly9, NTB-A ve CRACC (CD2 like receptor activating cytotoxic cells – CD2 benzeri reseptörleri aktive eden sitotoksik hücreler) olarak adlandırılan 6 üyeden oluşur (Şekil 1). Reseptörlerin tümü, benzer şekilde, 2 veya 4 adet immünoglobulin (Ig) benzeri yapı içeren ekstraselüler bölge, transmembran segment ve tirozin bazlı motifler içeren intrasitoplazmik bölgeden oluşur. SLAM, 2B4, CD84 ve Ly9 reseptörlerinin intrasitoplazmik bölgeleri SAP ve SHP-2 (Src homoloji-2 içeren tirozin fosfataz-2) için konsensus bağlantı noktaları (TxYxxV/I-T: threonin, Y: fosfotirozin, x: herhangi bir aminoasit, V: valin, I: izolösin) içerir. Ekstraselüler parçaları kendilerine ve özel ligandlara bağlanırlar. SLAM, CD84 ve CRACC homotipik reseptörlerdir. SLAM ailesini kodlayan genler 1. kromozom üzerinde bulunmaktadır (4,5,12,13).



**Şekil 1:** SLAM ailesi reseptörlerinin, ligandlarının ve intrasitoplazmik bölgelerin şematik görünümü.

### SLAM (CD150)

İlk kez T hücrelerini aktive eden bir reseptör olarak tanımlanmıştır (14). Ig süperailisi CD2 alt grubunda bulunan tip 1 membran glikoproteinidir. T (CD45RO+, CD45RA+, CD4+, CD8+), B ve NK hücrelerde, dentritik hücreler ve makrofajlarda eksprese olur ve ekspresyonu aktivasyonla artar (13,15). AntiSLAM antikorlarıyla uyarıldığında T hücre proliferasyonuna, Th2 hücrelerin Th1 veya Th0 popülasyonuna dönüşümüne ve IFN $\alpha$  salınımına neden olur (13,15). Ortamdaki IL-4 düzeyi azalır (13,16,17). Ayrıca sitotoksik CD8+ T hücreleri proliferer olur ve hücrel sitotoksiteleri artar. B hücrelerine etkileri iki türdür. SLAM uyarısıyla, CD40 ve IL-4'ün kostimülör etkisiyle aktive B hücreler proliferer olur ve Ig sentezi artar. Bunun yanında SLAM tarafından oluşturulan hücre içi sinyalleri, bir protein fosfataz olan SHIP moleküllerinin defosforilasyonuna neden olur. Bu da CD95 aracılı apoptozisi kolaylaştırmaktadır (18). Dentritik hücrelerden inflamatuvar sitokinlerin üretimi ve salınımını artırır (15,18).

Morbilliviruslar immün hücrelere tutunmak için SLAM reseptörlerini kullanırlar (20).

### 2B4

NK hücreler, CD8+ T hücreler, timositler,  $\gamma\delta$  hücreler, monosit ve bazofiller üzerinde eksprese olur. CD8+ ve CD4+ T lenfositlerdeki ekspresyonu aktivasyonla artar (2,9,21).

2B4, MHC Klas 1'den bağımsız olarak, NK hücre aktivasyonunu düzenler. Mab ile uyarımı hücre aracılı sitotoksititeyi, IFN $\gamma$  ve IL-2 sekresyonunu, granül ekzositozunu ve  $\gamma\delta$  T hücre proliferasyonunu artırır (9,21). Benzer etkiler fizyolojik ligandı olan CD48 ile angajmanı sonrası da görülür. 2B4'ün stimülasyonu, kendisi dışında, fosfolipaz C, LAT (linker for activating of T cells – T hücrelerin aktivasyonu için aracı molekül) ve VAV gibi hücre içi sinyal mekanizmalarında rol alan moleküllerin tirozin fosforilasyonuna ve aktive olmalarına neden olur. NK hücrelerinin uyarımı için 2B4 aktivasyonu dışında, CD16 (Fc $\gamma$ RIII) ve doğal sitotoksik reseptörlerinde stimülasyonu gereklidir (19). Fizyolojik koşullarda stimulan etkileri olan 2B4 reseptörü XLP hastalarında inhibitör sinyallere yol açarak EBV enfekte B hücrelerinin yok edilmesini engellemektedir (22).

**NTB-A (NK,T,B-A)**

2B4 gibi ko-reseptördür. NK hücreler, T ve B lenfositlerde eksprese olur (23). Ligandı bilinmemektedir ancak XLP'li hastalarda, EBV enfekte B hücrelerinin yüzeyinde bulunan bir liganda bağlandığı varsayılmaktadır (5). NK hücrelerinin NTB-A tarafından uyarılması, doğal öldürücü reseptörlerin (özellikle NKp46) simültane angajmanı ile sağlanır. Sitoplazmik parçasında 2 adet tirozin bazlı motif vardır ve fosforilize olursa SAP, SHP 1 ve SHP2 ile birleşir (23).

**SAP/EAT-2 (EWS/FLI1 activated transcript 2)**

XLP hastalığından sorumlu tutulan proteini kodlayan gen 1998 yılında bulunmuş ve SAP/SH2D1A (Src homology-2 containing Duncan protein 1A)/DSHP (Duncan Syndrome human protein) olarak adlandırılmıştır. Gen, X kromozomu üzerinde (Xq25) bulunur. 4 ekzon ve 4 introndan oluşur. Kodladığı protein, SAP proteini, 128 aminoasitten oluşan bir polipeptittir. Yapısının büyük bir bölümünü, ilk 3 ekzon tarafından kodlanan, Src homoloji-2 (SH2) içeren kısım oluşturur. Protein ayrıca fonksiyonu henüz tam aydınlatılmayan kısa C terminali içerir (2, 8, 12). SH2 bölgeleri kısa fosfotirozin motiflerini algılayarak, sinyal iletim ağlarını birbirine bağlayan protein modülleridir (24). SAP, T hücreler (CD4+, Th1, Th2, CD8+), NK hücreler ve bazı B hücrelerde eksprese olur (8, 312). Ekspresyon istirahat halindeki hücrelerde daha fazladır (7, 8, 12).

EAT-2, SAP ile benzer yapıda 132 aminoasitten oluşan bir polipeptittir. NK hücreler, makrofajlar ve olasılıkla B hücrelerde eksprese olur. SAP'tan farklı olarak T hücrelerde eksprese olmaz (12).

XLP hastalarında şu ana kadar 30'dan fazla SAP geni mutasyonu bildirilmiştir (12). (Mutasyonlarla ilgili geniş bilgi internetten, <http://www.uta.fi/imt/bioinfo/SH2D1Abase/> adresinden ücretsiz olarak edinilebilir) Mutasyonlar tüm gen boyunca görülebilir. Bunları aşağıdaki gibi sınıflamak olasıdır (7,8,13,25,26):

1- Mikro-makro delesyonlar: En sık görülen mutasyondur. Mutasyon sonucu SAP proteini fonksiyonlarını yitirir (13,26).

2- mRNA transkripsiyonunu veya "splicingi"

etkileyen mutasyonlar: Tüm SAP gen mutasyonlarının % 10-15'ini oluşturur (26).

3- Protein sentezinin erken sonlanmasına neden olan nonsensense mutasyonlar: Bu mutasyonlar SAP proteinin trunkasyonuna neden olurlar. Bu duruma gelen protein konfigürasyonunu değiştiremez, katlanamaz ve fonksiyonunu yitirir. Trunkasyon ayrıca proteinin yarı ömrünü kısaltır ve bağlanma fonksiyonlarını azaltır (3,13).

4- Missense mutasyonlar: Şu ana kadar 20'den fazla mutasyon tanımlanmıştır. 2 grupta incelenir (13,26).

- Proteinin stabilitesini bozan mutasyonlar
- SAP ile hedef reseptörün etkileşmesini engelleyenler.

Mutasyon türüyle hastalığın klinik ağırlığı arasında korrelasyon yoktur. Aynı ailede görülen hastalarda, değişik mutasyonlar saptanabilir (2,12,13,27). Bunun yanında %30 dolayında hastada hiçbir mutasyon saptanmaz. Bunun nedeni, olasılıkla, SAP ve/veya ilişkili yolağın tanımlanan yerler dışında oluşan bozukluklarıdır (12).

**SAP/SLAM İLİŞKİSİ**

SLAM ailesi reseptörlerinin intrasitoplazmik bölgelerinde değişik sayılarda konsensus bağlantı noktaları vardır. SLAM reseptöründe bağlantı noktalarının sayısı 2'dir. Y281 ve Y327. Y281'e SAP'ın bağlanması fosforilasyondan bağımsızdır. Fosfo-Y327, protein fosfatazlar (SHP-1 ve SHP-2) tek bağlantı noktasıdır (4,13). SHP-2'nin bağlantıyı sağlayan N-terminaliyle SAP %30 homologdur (13). Böylece SAP, SHP-2'nin Y327'e bağlanmasını engellemektedir (3) ve hücre SHP'nin inhibitör etkisine maruz kalmamaktadır (4). Ancak, XLP patogeneğinde çok önemli olduğu düşünülen bu etkilerin, sadece geçici olarak transkriptte edilen nonimmün hücrelerde saptanmış olması fizyolojik önemini tartışılır hale getirmiştir (17).

SAP eksprese eden T hücrelerde, SLAM reseptörünün angajmanı, tirozin fosforilasyonu için gerekli sinyal oluşumuna ve ardından FynT SH3 bölgesinin, SAP'ın SH2 bölgesi ile bağlanmasına neden olur. Bu bağlantı klasik SH2-SH3



bağlantısından farklı olarak non-prolin bazlıdır. SAP'ın 78 pozisyonundaki arginin ile gerçekleşmektedir (16,17,24). Bu mekanizma ile SLAM'ın kendisi de tirozin fosforilize hale gelmekte ve 5' inozitol fosfataz (SHIP)-1'in SH2 bölgesine tutunmaktadır. Bu bağlantı SHIP-1'i aktive etmektedir. Ardından Dok 1 (downstream of kinases1, p62<sup>dok</sup>), Dok 2 (p56<sup>dok</sup>), RAS-GTP aktive edici protein (RAS-GAP) olaya katılmaktadır (12).

SHIP-1, fosfatidil inozitol (PI) 3' kinaz aracılı reaksiyonların inhibitörüdür. Bu inhibisyon aktive T hücrelerinde sitokin üretimini düzenleyen Itk, Akt gibi moleküllerin hücre membranına bağlanmasını, dolayısıyla aktivasyonunu engellemektedir. Akt hücre yaşamının idamesi için de gereklidir. Dok 1, çeşitli hematopoetik hücrelerde bulunan bir adaptör moleküldür. Yapısal olarak tirozin fosforilizedir ve RAS-GAP'a bağlıdır. SAP, Dok-1 üzerindeki fosforilize bölgeye bağlanır. Bu bağlantı SHP-2'nin aynı moleküle bağlanmasını engeller, böylece Dok-1 fosforilasyonu devam eder ve RAS yolağı üzerindeki inhibisyon sürer (9,13,28). RAS-GAP ayrıca mitojen aktive protein kinaz (MAPK) kaskadını ve buna bağlı sitokin üretimi ve salınımı için gerekli proteinlerin sentezini engeller. Bu yolak daha çok IFN $\gamma$  sentezi için önemlidir. Dok-1'in B lenfositler üzerine de negatif etkileri vardır (9,28).

SLAM uyarımı, dentritik hücrelerde IL-12 sentezini, B lenfositlerde proliferasyon ve Ig sentezini sağlar. Ancak B hücreler ve dentritik hücreler SAP eksprese etmezler. Bu hücrelerde SAP'ın görevini EAT-2'nin yaptığı düşünülmektedir. EAT-2, 78 pozisyonunda arginin taşımadığı için FynT'yi bağlayamaz. Etkisini henüz tam tanımlanamamış başka mekanizmalarla yapmaktadır (12, 17).

#### Özet:

XLP hastalarındaki temel bozukluk SAP genindeki mutasyonlar sonucu, oluşan proteinin fonksiyonlarını tam yerine getirememesidir. SAP, SLAM ailesi reseptörlerinin hücre içi sinyal mekanizmalarının bir parçasıdır. SAP yokluğundaki Th1 yanıtının uzaması ve inflamatuvar makro-

fajların aşırı göçü, intraselüler sinyal yollarındaki yetmezlik nedeniyledir.

XLP-NTB-A ve XLP-2B4 fizyolojik fonksiyonlarının aksine NK ve CD8+ hücrelerde inhibitör sinyallere neden olmaktadır. Böylece fonsiyonları bozulan NK ve CD8+ T hücreler EBV enfekte B hücreleri ortamdaki temizleyememektedir (29).

B hücrelerinde SLAM'ın fazla ekspresyonu, CD95 aracılı apoptozisin eşğini düşürmektedir. Ayrıca SAP aktive T hücrelerinde proapoptotik sinyallere neden olabilir. Böylece fonksiyonel SAP yokluğunda, EBV ile karşılaşıldığında, B hücre proliferasyonu kontrol altına alınamaz.

SAP, SLAM reseptörünün intrasitoplazmik parçasına FynT'yi taşır. SLAM'ın fosforilasyonu, SHIP, Dok 1 ve Dok 2'nin fosforilasyonuna neden olur. Dok aracılı sinyaller hem T hem de B hücrelerinde inhibitör etkilere sahip olduğu için, XLP'li hastalarda Dok, kontrol edilemeyen T ve B hücre proliferasyonuna neden olur (13).

#### Tedavi

Etkilenen hastalardaki fenotipe göre tedavi planı değişmektedir. Primer EBV enfeksiyonun tedavisi için antiviral ajanlar, IFN- $\gamma$ , yüksek doz IVIG denenebilir. Ancak bu tedavilerin hiçbirinin etkinliği kanıtlanmamıştır (2).

Hastalıkta sık görülen EBV asosiye hemofagositik sendromun tedavisi etoposiddir. Etoposid aktive makrofajlar üzerine sitotoksik etki gösterir. Bu tedaviyle uzun süreli remisyon sağlanabilir (2,8). Reaktif T lenfositleri suprese eden rejim ise siklosporin ile glukokortikoid rekombinasyonudur (2).

Hipogamaglobulin gelişen hastalarda, bakteriyel ve viral etkenlerden korunmak için, periyodik (3-4 hafta) IVIG tedavileri verilmelidir (2,8).

Sitopeniler ve lenfoma klasik medikal yöntemlerle tedavi edilmeye çalışılmalıdır.

Tüm tedavilerin amacı hastalığın tek tedavi yöntemi olan allojenik kök hücre transplantasyonuna kadar zaman kazandırmaktır (2,8).

**KAYNAKLAR**

1. Purtillo DT, Cassel CK, Yang JPS ve ark. X-linked recessive progressive combined variable immunodeficiency (Duncan's disease). *Lancet* 1975;935-941
2. Nichols KE, Gross TE. X-linked lymphoproliferative disease. *Immunol Allergy Clin N Am* 2002;22:319-337
3. Sayos J, Wu C, Morra M ve ark. The X-linked lymphoproliferative-disease gene product SAP regulates signals induced through the co-receptor SLAM. *Nature* 1998;395:462-469
4. Moretta A, Bottino C, Parolini S ve ark. Cellular and molecular pathogenesis of X-linked lymphoproliferative disease. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2001;1: 513-517
5. Schuster V, Kreth HW. X-linked lymphoproliferative disease. In: Ochs HD, Smith CIE, Puck JM, editors. *Primary immunodeficiency diseases*. New York Oxford: Oxford University press; 1999; 222-232
6. Dutz J, Benoit L, Wang X ve ark. Lymphocytic vasculitis in X-linked lymphoproliferative disease. *Blood* 2001;97:95-100
7. Schuster V, Kreth HW. X-linked lymphoproliferative disease is caused by a deficiency of a novel SH2 domain-containing signal transduction adaptor protein *Immunological reviews* 2000;178:21-28
8. Gaspar H, Sahrifi R, Gilmour KC ve ark. X-linked lymphoproliferative disease: Clinical, diagnostic and molecular perspective. *Br J Hematol* 2002;119:585-595
9. Morra M, Howie D, Grande MS ve ark. X-linked lymphoproliferative disease: A progressive immunodeficiency. *Annu Rev Immunol* 2001;19:657-682
10. Seemayer TA, Gross TG, Egeler RM ve ark. X-linked lymphoproliferative disease twenty five years after the discovery. *Pediatr Res* 1995;38:471-478
11. Sullivan LS. The abnormal gene in X-linked lymphoproliferative syndrome. *Curr Opin Immunol* 1999;11:431-434
12. Latour S, Veillette A. Molecular and immunological basis of X-linked lymphoproliferative disease. *Immunol Rev* 2003;192:212-224
13. Sumegi J, Seemayer TA, Huang D ve ark. A spectrum of mutations in SH2D1A that causes X-linked lymphoproliferative disease and other Epstein-Barr virus-associated illnesses. *Leukemia Lymphoma* 2002;43:1189-1201
14. Cocks BG, Chag CC, Carbadillo JM, Yssel H et al. A novel receptor involved in T cell activation *Nature* 1995; 376:260-263
15. Hennig G, Kraft MS, Derfuss T ve ark. Signaling lymphocyte activation molecule (SLAM) regulates T cell cytotoxicity. *Eur J Immunol* 2001;31:2741-2750
16. Chan B, Lanyi A, Song HK ve ark. SAP couples Fyn to SLAM immune receptors. *Nat Cell Biol* 2003;5:155-160
17. Veillette A. SAP: a molecular switch regulating the immune response through a unique signaling mechanism. *Eur J Immunol* 2003;33:1141-1144
18. Mikhalap SV, Shlapatska LM, Berdova AG ve ark. CDw150 associates with Src-Homology 2 -containing inositol phosphatase and modulates CD95-mediated apoptosis. *J Immunol* 1999;162: 5719-5727
19. Viellette A, Latour S. The SLAM family of immune- cell receptors. *Curr Opin Immunol* 2003;15:277-285
20. Tatsuo H, Ono N, Yanagi Y Morbilliviruses use signaling lymphocyte activation molecules (CD150) as cellular receptors. *J Virol* 2001;75:5842-5850
21. Nakajimo H, Cella M, Hangen H ve ark. Activating interactions in human NK cell recognition: the role of 2B4-CD48. *Eur J Immunol* 1999;29:1676-83
22. Parolini S, Bottino C, Falco M ve ark. X-linked lymphoproliferative disease: 2B4 molecules displaying inhibitory rather than activating function killer cells to kill Epstein-Barr virus infected cells. *J. Exp Med* 2000;3: 337-346

23. Bottino C, Falco M, Parolini S ve ark. NTB-A a novel SH2D1A- associated surface molecule contributing to the inability of natural killer cells to kill Epstein-Barr virus-infected B cells in X-linked lymphoproliferative disease. *J exp Med* 2001;194:235-246
24. Latour S, Roncagalli R, Chen R ve ark. Binding of SAP SH2 domain to FynT SH3 domain reveals a novel mechanism of receptor signalling in immune regulation. *Nat Cell Biol* 2003: 149-154
25. Nelson DL, Terhorst C. X-linked lymphoproliferative syndrome. *Clin Exp Immunol* 2000;122:291-295
26. Morra M, Simarro-Grande M, Martin M ve ark. Characterization of SH2D1A missense mutations identified in X-linked lymphoproliferative disease patients. *J Biol Chem* 2001;276:36809-38816
27. Sumegi J, Huang D, Lengi A ve ark. Correlations of mutations the SH2D1A gene and Epstein Barr virus infection with clinical phenotype and outcome in X-linked lymphoproliferative disease. *Blood* 2000;96:3118-25
28. Némorin JG, Laporte P, Bérubé G ve ark. P62dok negatively regulates CD2 signaling in Jurkat cells. *J Immunol* 2001;166:4408-4415
29. Benoit L, Wang X, Pabst HF ve ark. Cutting edge: Defective NK cell activation in X-linked lymphoproliferative disease. *J Immunol* 2000;165:3549-3553

# BÖBREK HASTALIKLARININ TEDAVİSİNDE OMEGA-3 YAĞ ASİTLERİNİN YERİ

Sibel Ertek\* ❖ Oktay Karatan\*\*

## ÖZET

Memeliler normal biyolojik fonksiyonlar için gerekli olan poliansatüre yağlardan 9. karbon atomu distalinde çift bağ içerenleri sentezleyemezler. Omega-3 poliansatüre yağ asitleri, balık sıvı yağları içinde fazla miktarlarda bulunmaları nedeniyle balıkyağı olarak bilinmektedir. Literatürde omega-3 yağ asitleri ya da yaygın kullanılan adıyla balıkyağı ile ilgili araştırma ve çalışmalar renal ve kardiyovasküler hastalıklar başta olmak üzere hiperlipidemi, inflammatuar ve otoimmün hastalıklar, respiratuar hastalıklar (astım), onkolojik, nörolojik hastalıklar (serebrovasküler olaylar, Alzheimer hastalığı), psöriazis ve endokrinolojik bozukluklar (diabetes mellitus, tirotoksikoz) üzerinde yoğunlaşmaktadır. Özellikle kardiyovasküler hastalıklarda kullanımı hakkında birçok araştırma yapılan Omega-3 yağ asitlerinin nefroloji alanında IgA nefropatisi, lupus nefriti, siklosporin A toksisitesi, hemodiyaliz vasküler giriş yolu greft trombozu, idiyopatik kalsiyum nefrolithiazisinde kullanımı ile ilgili birçok yayın bulunmakla birlikte bu konudaki araştırmalar halen devam etmektedir. Burada Omega-3 yağ asitlerinin nefroloji alanında kullanımına ait bir derleme sunulmuştur.

**Anahtar Kelimeler:** Balık Yağı, Omega-3 Yasitleri, Eikosapentaenoik Asit, Dokosaheksaenoik Asit

## SUMMARY

### *The Role of Omega-3 Fatty Acids in Treatment of Renal Diseases*

The mammals can not synthesize the polyunsaturated fats with double bonds distal to the 9th carbon atom, and these fats are necessary for normal biological functions. Omega-3 polyunsaturated fat acids are known as fishoil because of their abundance in the oil components of fish. In the medical literature the reports and the studies about Omega-3 fatty acids or fishoil focus especially on renal and cardiovascular diseases and hyperlipidemia, autoimmune and inflammatory diseases, respiratory diseases (asthma), oncological and neurological diseases (cerebrovascular disorders, Alzheimer's disease), psoriasis and endocrinological disorders (diabetes mellitus, thyrotoxicosis). There have been several studies conducted for the usage of Omega-3 fatty acids on cardiovascular and renal diseases including IgA nephropathy, lupus nephritis, cyclosporine A toxicity, hemodialysis vascular access graft thrombosis, and nephrolithiasis. In this text, the review about the usage of Omega-3 fatty acids in nephrology is presented.

**Key Words:** Fish Oil, Omega-3 Fatty Acids, Eicosapentaenoic Acid, Docosaheksaenoic Acid

Memeliler normal biyolojik fonksiyonlar için gerekli olan poliansatüre yağlardan 9. karbon atomu distalinde çift bağ içerenleri sentezleyemezler (1,2). Omega-3 ( $\omega$ 3) poliansatüre yağ asitleri, balık sıvı yağları içinde fazla miktarlarda bulunmaları nedeniyle balıkyağı olarak bilinmektedir.  $\omega$ 3 yağ asidi içeriği balığın cinsi ile olduğu kadar yaşadığı çevre koşulları ile de yakından ilişkilidir. Literatürde balıkyağı ile ilgili araştırma ve çalışmalar özellikle renal ve kardiyovasküler

hastalıklar başta olmak üzere hiperlipidemi, inflammatuar ve otoimmün hastalıklar, respiratuar hastalıklar (astım), onkolojik, nörolojik hastalıklar (serebrovasküler olaylar, Alzheimer hastalığı), psöriazis ve endokrinolojik bozukluklar (diabetes mellitus, tirotoksikoz) üzerinde yoğunlaşmaktadır (3).

## $\omega$ 3 YAĞ ASİTLERİNİN BİYOLOJİK ETKİLERİ VE TÜKETİMİ

$\omega$ 3 yağ asitlerinin biyolojik etkileri kısa baş-

\* Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları ABD Dr.

\*\* Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları ABD Profesör

lıklar halinde Tablo1'de özetlenmiştir. Bu etkiler içinde en önemlisi,  $\omega$ 3 yağ asidinin,  $\omega$ 6 yağ asidi metabolizması ile etkileşimi sonucu aktif arakidonik asit (AA) metabolitleri yerine inaktif lökotrien (LT) ve tromboksanların (TX) oluşmasıdır (Şekil 1a,b). Sonuçta eikosapentaenoik asit/arakidonik asit (EPA/AA) alım oranı arttıkça trombosit aggregasyonunun inhibe edilmesi ve vasküler tonusun azalması yönünde bir denge kurulur.  $\omega$ 3 yağ asidi alımı ile renal vazodilatatör rezerv artmaktadır (4).

İnsanlarda  $\omega$ 3 yağ asidi desteğinin önemli bir diğer etkisi plazma trigliserid ve VLDL düzeylerini azaltmasıdır. İzole hipertrigliseridemili hastalarda 3-6 g/gün  $\omega$ 3 yağ asidi alımı ile VLDL-trigliserid ve apolipoprotein B sentezi inhibisyonu sonucu, plazma trigliserid düzeylerinde %50'ye varan azalmalar gözlenmiştir(5). Harris (6), yaklaşık 7 g/gün  $\omega$ 3 yağ asidi tüketiminin serum trigliserid konsantrasyonlarını %25-35 azalttığını, buna karşın LDL kolesterolde %5-10 ve HDL kolesterolde %1-3 artışın eşlik ettiğini göstermiştir. Özellikle tokluk trigliseridemisi, kronik  $\omega$ 3 yağ asidi kullanımına duyarlıdır ve az miktarda tüketim kan trigliserid düzeyinde önemli azalmalar sağlayabilir. Trigliserid düzeylerindeki düşüş normolipidemik hastalarda da gözlenmiştir (7). Balıkyağının belirgin hipertrigliseridemi (>750 mg/dl) tedavi etmede rolü bulunmaktadır. Etkin  $\omega$ 3 yağ asidi miktarı 3-5 g/gün aralığında yer almaktadır (3). Hem EPA, hem de dokosaheksaenoik asidin (DHA) trigliserid azaltıcı etkileri görülmektedir. Günde 3g'dan fazla EPA+DHA alan hastalar için Amerikan Ulusal İlaç ve Gıda İdaresi (FDA) , kanama eğilimi riskinden dolayı doktor kontrolünde tedaviye devam etmeyi önermektedir. Buna karşın kardiyoprotektif etki için düşük (yaklaşık 1 g/gün ) Omega-3 yağ asidi düzeyi yeterli olmaktadır.

$\omega$ 3 yağ asitlerinin hipotansif etkileri ile ilgili birçok çalışma bulunmaktadır. Kan basıncını azaltmak bakımından DHA, EPA'dan daha etkili bulunmuştur. Ancak yine de hipertansiyon tedavisinde balıkyağının kullanımı kısıtlıdır (8,9).

#### NEFROLOJİDE $\omega$ 3 YAĞ ASİTLERİNİN KULLANIMI

##### IgA Nefropatisi:

IgA nefropatisinde  $\omega$ 3 poliansatüre yağ asitlerinin kullanılması anti-inflammatuar, antiathero-

jenik, antitrombotik ve glomerüloskleroza azaltıcı etkileri nedeniyledir.

Grande JP ve arkadaşlarının (10) farelerde yaptıkları çalışmada DHA'nın mezengial proliferatif glomerülo nefrit modelinde renal mezenşimde antiproliferatif etkileri olduğunu göstermişlerdir. Böylece  $\omega$ 3 yağ asitlerinin arakidonik asit metabolizması dışında mezenşial hücre aktivasyonunda da etkileri görülmüştür.

$\omega$ 3 yağ asitlerinin IgA nefropatisinde kullanımını araştıran dört büyük çalışma, Japonya, Avustralya, İsveç ve Kuzey Amerika'da yapılmıştır (11-14). Avustralya ve İsveç çalışmalarında renal fonksiyonlarda düzelme görülürken Japonya ve Kuzey Amerika çalışmalarında renal fonksiyonlarda anlamlı farklılık saptanmamıştır (15). Randomize plasbo kontrollü en geniş sunu Donadio JV ve arkadaşlarının çalışmasıdır. Başlangıçta serum kreatinini <3mg/dl olan ve persistan proteinürisi (1 g/gün) bulunan, renal fonksiyon bozukluğu mevcut hastalar 1.8 g EPA + 1.2 g DHA/ gün verilerek 2 yıl takip edilmişlerdir. Çalışma sonunda araştırmacılar, kreatinindeki artış riskinin %82 azalmış olduğunu göstermişlerdir. Bu tedavi ile son dönem böbrek yetmezliği ve ölüm riski de %67 azalmıştır. Görülen olumlu sonuçlar 6.4 yıl boyunca da devam etmiştir. Yine Donadio JV Jr ve arkadaşlarının 2001'deki çalışmasında yüksek doz (3.76 g EPA+ 2.94 g DHA ) ile standart doz (1.88 g EPA+ 1.47 g DHA/ gün )  $\omega$ 3 kullanımı IgA nefropatili hastalarda karşılaştırılmış ve renal fonksiyonlardaki kayıp hızının benzer şekilde azaldığı gözlenmiştir (16).

##### Lupus Nefriti :

Anti-inflammatuar, antiaggregan (lökotrien B4-LTB4 ve tromboksanı azaltıcı etkileri) ve anti-atherosklerotik özelliklerinin olması ile omega-3 yağ asitlerinin lupus nefritinde de kullanılması düşünülerek çalışmalar başlatılmıştır. Hayvan lupus modellerinde yapılan çalışmalar balıkyağının proteinüri ve renal morfolojik hasarı azalttığını göstermiştir. Clark WF ve arkadaşlarının (17) 1989'da lupus hastalarında yaptıkları çalışmada hem düşük (6g/gün ) hem de yüksek (18g/gün) dozlarda balıkyağı kullanımının iyi tolere edildiği ve inflammatuar mekanizmaları inhibe ettiği, ancak sadece yüksek dozun displipidemi düzelttiği görülmüştür. Aynı ekibin

1993'teki çift kör randomize çalışmasında balıkyağı ve zeytinyağı karşılaştırılmıştır. SLE'li (sistemik lupus eritematosus) 21 hastada 15 g/gün, 1 yıl Omega-3 yağ asidi kullanımı sonrası 10 hafta tedavisiz izlemden sonra 1 yıl boyunca da zeytinyağının uygulandığı bu çalışmada trombosit membran fosfolipidlerinin yağ asidi tedavisinden oldukça etkilendiği ( $p < 0.001$ ), idrar IgG atılımı, kan viskozitesi, eritrosit fleksibilitesi ve kanama zamanında tedaviye bağlı değişiklikler görülmüş ancak renal fonksiyon ya da hastalık aktivitesi açısından fark bulunamamıştır (18).

Yine de progresif nefropatisi olan SLE'li hastalarda kortikosteroidlere ve diğer tedavilere ek olarak  $\omega 3$  yağ asidi desteği yapılması önerilmektedir (19).

#### **Siklosporin A ( CsA ) Toksikitesi:**

Siklosporin immünsupresif ajan olarak birçok otoimmün hastalıkta , böbrek ve diğer transplantasyonlarda kullanılmaktadır. CsA'nın toksik etkileri renal arteriollerin hiperplazisi, vazokonstriksiyonu ve endotel harabiyeti ile ilişkili olarak hipertansiyon ve renal disfonksiyondur. CsA kullanımı ile renal tromboksan, lökotrien C4 (LTC4) ve D4 üretiminde artış, kan basıncında artış ve protrombotik eğilim rapor edilmiştir. Bu gibi mekanizmalar  $\omega 3$  yağ asitlerinin kullanımı ile durdurulabilir görünmektedir. Siklosporin kullanımında hayvan modelleri ile yapılan çalışmalarda renal hasarı önlemede, balıkyağının etkili olduğu gösterilmiştir (20,21). Bu faydalı etkileri renal tromboksan üretiminde azalma ile ilişkili olabilir. Ayrıca balıkyağının siklosporine bağlı immünsupresyonu artırıcı etkisi de olabileceği ileri sürülmüştür. CsA da lipofilik bir bileşik olduğu için  $\omega 3$  yağ asitleri ile kombine kullanımı araştırılmış, farmakokinetiğinde değişiklik olmadığı,  $\omega 3$  yağ asitlerinin CsA'ya bağlı hipertansiyonu azalttığı bulunmuştur (22).

Bir başka çalışmada psöriazis nedeniyle CsA kullanmakta olan hastalarda GFR'daki azalma ve renal plazma akışındaki düşüş  $\omega 3$  yağ asidi kullanımı ile önlenmiştir (23). Homan von der Heide JJ ve arkadaşlarının çalışmalarında da CsA kullanan renal transplantasyon hastalarında balıkyağı eklenmesi ile GFR'de progresif artış , renal plazma akımında artma ve kan basıncında orta derecede azalma tesbit edilmiştir (24,25). Yine aynı grubun 1993 yılındaki çalışmasında 33 CsA+prednizolon

kullanan ilk kadavra böbrek nakli hastasında 6 g/gün balıkyağı kullanımı ile bir yıl sonunda yine median GFR daha yüksek, efektif plazma akımı sağlanmış ve ortalama arteriyel kan basıncı kontrol grubuna göre daha düşük bulunmuştur (26).

#### **Hemodiyaliz vasküler giriş yolu greft trombozu:**

Son dönem böbrek yetmezliği hastalarının en sık hospitalizasyon nedeni diyalize giriş yeri problemleridir. Amerika Birleşik Devletleri'nde hemodiyalize giriş için en sık tercih edilen yol sentetik politetrafloretillen greft kullanımudur (27). Greftlerin %75'ten fazlası bir yıl içinde tromboze olmaktadır. Miller ve arkadaşlarının randomize, plasbo kontrollü bir çalışmasında kontrol grubunda 1 yıl sonunda primer greftin açık kalma oranı %15, günde 4 g/gün %80  $\omega 3$  yağ asidi etil ester konsantresi alan grupta ise %76 bulunmuştur (28).

Bu endikasyonla  $\omega 3$  yağ asidi kullanımında etki mekanizmaları, prostaglandin sentezindeki değişiklikler, agregasyonun azaltılması, kanama zamanında uzama, düz kas hücresi proliferasyonu, endotel hücre göçünün önlenmesi, endotelden PDGF sentezinin, inflammatuar sitokinlerin sentezinin kısıtlanması, endotel hücrelerinin deformabilitelerinin artması ve "shear-stress" ilişkili hasara dayanıklılık ile ilgilidir (29).

#### **Idiopatik kalsiyum nephrolithiazisi:**

Nefrolithiazisi olan hastaların %70'i idiyopatik kalsiyum ürolithiazisi kategorisinde yer alır. Bu hastalarda plazma ve eritrosit fosfolipid arakidonik asit ve üriner PGE2 ekskresyonu artmış bulunmuştur. Bu durum, hiperkalsiüri patogenezinde  $\omega 6$  çoklu doymamış yağ asitlerinin rolünü gündeme getirmiştir. Baggio ve arkadaşlarının kısa süreli kontrollü çalışmasında 30 gün 2.6 g/gün DHA+EPA kullanan 17 erkek, 3 kadın hastanın plazma fosfolipid AA, serum 1,25-vitamin D, idrar kalsiyum ve fosfor atılımı ve intestinal kalsiyum absorpsiyonunda azalma görülmüştür (30). Buck ve ekibinin (31) hayvan çalışmalarında da diyetle eklenen 8 haftalık  $\omega 3$  yağ asidi ile idrar kalsiyum ve oksalat atılımının azaldığı gözlenmiştir. Bu bilgiler  $\omega 3$  yağ asitlerinin böbrek taşı oluşumuna neden olan metabolik anormallikleri düzeltebileceğini göstermiştir. Ancak daha uzun vadeli çalışmaların yapılması gerekmektedir.

### Diğer kullanımlar:

De Caterina ve ekibinin (32) kronik glomerüler hastalığı olan 14 kişi ile yaptıkları bir çalışmada, etil ester formunda Omega-3 yağ asidi kullanımı ile serum trigliserid düzeylerinde düşüş, proteinüride azalma görülmüştür. Kan basıncında da hafif azalma gözlenmiş ancak proteinüri ile korele bulunmamıştır.

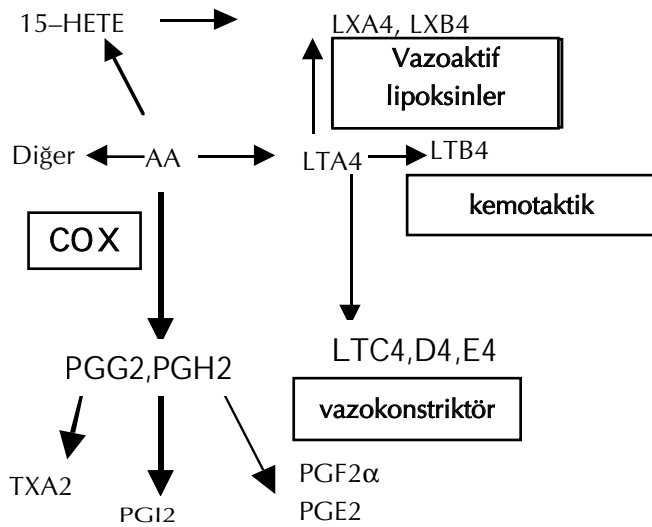
Polikistik böbrek hastalarında yapılan çalışmalarda renal kist sıvısında prostoglandin E2 (PGE2)'nin yüksek miktarlarda bulunması, bu hasta grubunda da  $\omega$ 3 yağ asidi kullanımını gündeme getirmiştir (33). Aukema ve arkadaşlarının (34) polikistik böbrek hastalığı fare modellerinde yaptıkları diyet etkisini araştıran çalışmada ise ayçiçek yağı ( $\omega$ 6 yağ asidi) yerine  $\omega$ 3 yağ asidi verilmesi ile renal fosfolipidlerde belirgin değişiklikler olduğu bulunmuş ancak sağkalım üzerine etkisi görülmemiştir. Polikistik böbrek hastalığında  $\omega$ 3 yağ asidi kullanımı ile ilgili veriler yeterli değildir.

Rousseau ve arkadaşlarının (35) farelerde renovasküler hipertansiyon modelinde yaptıkları çalışmalarda  $\omega$ 3 yağ asidi kullanımı ile ACE ile ilgili muhtemel mekanizmalarla kan basıncı kontrolünü kolaylaştırdığı, tek taraflı renal arter klemplenmesi ile yapılan çalışmada hipertansiyon gelişmesini engellediği gözlenmiştir. Yine hipertansiyonda  $\omega$ 3 yağ asitlerinin  $\beta$  bloker ilaçların

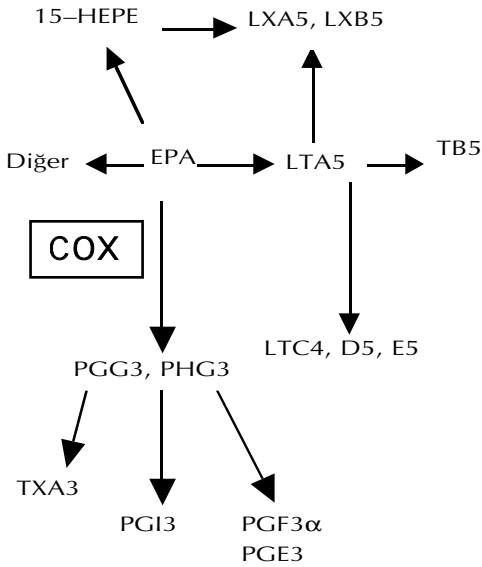
etkinliğini artırdığına dair çalışmalar mevcuttur (36). Hipertansif hastalarda  $\omega$ 3 yağ asitlerinin kullanımı ile ilgili çok sayıda çalışmaya rastlanmaktadır. Radack ve arkadaşlarının 33 hastalı randomize, kontrollü bir çalışmasında hastalar  $\omega$ 3 ve  $\omega$ 6 yağ asidi replasman tedavisi ( $\omega$ 3 yağ asidi 2.04 g/gün ve  $\omega$ 6 yağ asidi 4.8 g/gün) ile 12 hafta izlenip 4 haftalık aradan sonra tedavi grubunu değiştirmişlerdir (37). Diastolik kan basıncında -4.4 mmHg, sistolik kan basıncında -6.5 mmHg azalma meydana gelmiştir. 3 g/gün'ün altında dozlarla hafif hipertansif hastalarda tedaviye diyet değişikliği ile destek olunabileceği düşünülmüştür.

Klinikte hastalarımıza uyguladığımız en az 3 g/gün omega-3 yağ asidi tedavisinden sonra, hastaların bir kısmı daha önce mevcut olan migren tipindeki baş ağrılarında önemli oranda azalma tarif etmişlerdir. Bu durum sadece bir gözlemdir, ancak balıkyağının bu yöndeki etkilerinin ortaya konması gerekir.

Sonuç olarak balıkyağının içeriğini oluşturan  $\omega$ 3 poliansatüre yağ asitlerinin arakidonik asit metabolizması, lipid düzeyleri ile etkileşimleri, sitokin ve adhezyon molekülleri ile ilişkileri, koagülasyon üzerine etkileri sonucu kullanım alanı bulduğu pek çok hastalık olmakla birlikte, daha kapsamlı çalışmalar yapıldıkça farklı endikasyon alanları da olabileceği görülmektedir.



**Şekil 1a:**  $\omega$ 6 serisinden oluşan eikosanoitler (AA:Arakidonik asit, 15-HETE: 15-hidroksitetraenoik asit, COX:Siklooksijenaz , Diğer: izoprostanlar,  $\omega$ 3 hidroksilasyon, epioksijenaz, sitokrom p450 / alilik oksidasyon ürünleri)



**Şekil 1b:**  $\omega$ 3 serisinden oluşan eikosanoidler (AA:Arakidonik asit, 15-HEPE: 15-hidroksipentaenoik asit, COX:Siklooksijenaz , Diğer: izoprostanlar,  $\omega$ 3 hidroksilasyon, epioksijenaz, sitokrom p450 / alilik oksidasyon ürünleri)  $\omega$ 3 serisinin lipoksin ve lökotrienleri daha az potenttir.DHA,EPA'ya dönüşerek etki eder.

**Tablo1:** Omega-3 ( $\omega$ 3) yağ asitlerinin biyolojik etkileri :

---

$\omega$ 6 yağ asidi metabolizması ile etkileşim
Inaktif lökotrienlerin ve tromboksanların oluşumu
Biyolojik mediatörlerde azalma
IL-1, IL-2, TNF, PDGF
Kan lipid düzeylerine etkisi
Plazma trigliserid ve VLDL düzeylerinde azalma
Hipotansif etki
Eikosanoidlerdeki değişiklikler, kan viskozitesindeki değişiklikler, hormonal-hücrel cevapta değişiklikler, renin salınımı üzerine etkiler, vazopressör hormonlara cevapta azalma
Plazma viskozitesinde azalma
Fibrinojen konsantrasyonunda azalma
Koagülasyon üzerine etkileri
Kanama zamanında uzama; fibrinojen, faktör VII, von Willebrand faktör düzeylerinde azalma, fibrinoliziste artış
Arter kompliyansında artış
Nitrik oksit üretiminde artış
Adhezyon molekülleri üzerine etkisi
ICAM-1, VCAM-1, E-selektin düzeylerinde azalma

---



**KAYNAKLAR**

1. Solomons TWG. Organic Chemistry. 5th edition. Canada: John Willey&Sons Inc. 1992; 1046
2. Murray RK, Mayes PA, Granner DK ve ark. Harper'ın Biyokimyası 22.baskı. İstanbul: Barış Kitabevi.1990;172-174
3. Penny M, Kris-Etherton, Harris WS, Appel LJ. Fish consumption, fish oil, omega-3 fatty acids and cardiovascular disease. *Circulation* 2002;106:2747-2757
4. De Caterina RD, Endres S, Kristensen SD ve ark. N-3 fatty acids and renal diseases. *Am J Kidney Dis* 1994;24:397-415
5. Nestel P, Connor WE, Reardon MF ve ark. Suppression by diets rich in fish oil of very low density lipoprotein function in man. *J Clin Invest* 1984; 74:2-89
6. Harris WS. n-3 fatty acids and serum lipoproteins: human studies. *Am J Clin Nutr* 1997;65 1645S-1654S
7. Harris WS, Connor WE, Alam N ve ark. Reduction of post-prandial triglyceridemia in humans by dietary n-3 fatty acids. *J Lip Res* 1988;29:1451-1460
8. Appel LJ, Miller ER 3rd, Seidler AJ ve ark. Does supplementation of diet with "fish oil" reduce blood pressure? A meta-analysis of controlled clinical trials. *Arch Int Med* 1993;153:1429-1438
9. Morris MC, Sacks F, Rosner B Does fish oil lower blood pressure? A meta-analysis of controlled trials. *Circulation* 1993;88:523-533
10. Grande JP, Walker HJ, Holub BJ ve ark. Suppressive effects of fish oil on mesangial cell proliferation in vitro and in vivo. *Kidney Int* 2000;57:1027-1040
11. Hamazaki T, Tateno S, Shishido H Eicosapentaenoic acid and IgA nephropathy. *Lancet* 1984;1:1017-1018.
12. Bennett WM, Walker RG, Kincaid-Smith P Treatment of IgA nephropathy with eicosapentaenoic acid (EPA) : two-year prospective trial. *Clin Nephrol* 1989;31:128-131
13. Pettersson EE, Recola S, Berglund L ve ark. Treatment of IgA nephropathy with omega-3 polyunsaturated fatty acids: A prospective, double-blind, randomized study. *Clin Nephrol* 1994;41:183-190
14. Donadio JV, Bergstralh EJ, Offord KP, ve ark. A controlled trial of fish oil in IgA nephropathy. *N Eng J Med* 1994;331:1194-1199
15. Donadio JV, Grande JP IgA nephropathy. *N Eng J Med* 2002;347:738-748
16. Donadio JV Jr, Larson TS, Bergstalh EJ ve ark. A randomized trial of high dose compared with low dose omega-3 fatty acids in severe IgA nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2001;12:791-799
17. Clark WF, Parbtani A, Huff MW ve ark. Omega-3 supplementation in systemic lupus erythematosus. *Kidney Int* 1989;36:653-660
18. Clark WF, Parbtani A, Naylor CD ve ark. Fish oil in lupus nephritis: clinical findings and methodological implications. *Kidney Int* 1993;44:75-86
19. Donadio JV. N-3 fatty acids and their role in clinical practice. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2001;10:639-642
20. Rogers TS, Elzinga L, Bennett WM ve ark. Selective enhancement of thromboxane in macrophages and kidneys in cyclosporine-induced nephrotoxicity, dietary protection by fish oil. *Transplantation* 1988;45:153-156
21. Elzinga L, Kelley VE, Houghton DC ve ark. Fish oil vehicle for cyclosporine lowers renal thromboxanes and reduces experimental nephrotoxicity. *Transplant Proc* 1987;19: 1403-1406

22. Elzinga L, Kelley VE, Houghton DC ve ark. Modification of experimental nephrotoxicity with fish oil as the vehicle for cyclosporine. *Transplantation* 1987;43:271-274
23. Stoof TJ, Korstanje MJ, Bilo HJ ve ark. Does fish oil protect renal function in cyclosporine-treated psoriasis patients? *J Int Med* 1989;226:437-441
24. Homan van der Heide JJ, Bilo HJ, Donker AJ ve ark. Dietary supplementation with fish oil modifies renal reserve filtration capacity in postoperative, cyclosporine A-treated renal transplant recipients. *Transpl Int* 1990;3:171-175
25. Homan van der Heide JJ, Bilo HJ, Tegzess AM ve ark. The effects of dietary supplementation with fish oil on renal function in cyclosporine-treated renal transplant recipients. *Transplantation* 1990;49:523-527
26. Homan van der Heide JJ, Bilo HJ, Donker JM ve ark. Effect of dietary fish oil on renal function and rejection in cyclosporine-treated recipients of renal transplants. *N Eng J Med* 1993;329:769-773
27. Kaufman JS, O'Connor TZ, Zhang JH ve ark. The Veterans Affairs Cooperative Study Group on Hemodialysis Access Graft Thrombosis: Randomized controlled trial of clopidogrel plus aspirin to prevent hemodialysis access graft thrombosis. *J Am Soc Nephrol* 2003;14:2313-2321
28. Miller PE, Carlton D, Deierhoi MH ve ark. Natural history of arteriovenous grafts in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 2000;36:68-74
29. Fox PL, DiCorletto PE. Fish oils inhibit endothelial cell production of platelet derived growth factor-like protein. *Science* 1988;241:453-456
30. Baggio B, Budakovic A, Nassuato MA ve ark. Plasma phospholipid arachidonic acid content and calcium metabolism in idiopathic calcium nephrolithiasis. *Kidney Int* 2000;58:1278-1284
31. Buck AC, Davies RL, Harrison T. The protective role of eicosapentaenoic acid (EPA) in the pathogenesis of nephrolithiasis. *J Urol* 1991;146:188-194
32. De Caterina RD, Caprioli R, Giannesi D ve ark. P.n-3 fatty acids reduce proteinuria in patients with chronic glomerular disease. *Kidney Int* 1993;44:843-850
33. Gardner KD Jr, Burnside JS, Elzinga LW ve ark. Cytokines in fluids from polycystic kidneys. *Kidney Int* 1991;39:718-724
34. Aukema HM, Ogborn MR, Tomobe K ve ark. Effects of dietary protein restriction and oil type on the early progression of murine polycystic kidney disease. *Kidney Int* 1992;42:837-842
35. Rousseau D, Tusseaint CH, Readerstorff D ve ark. Dietary n-3 polyunsaturated fatty acids affect the development of renovascular hypertension in rats. *Molec Cell Biochem* 2001;225:109-119
36. Singer P. Blood pressure lowering effect of omega-3 PUFA in clinical studies. *World Rev Nutr* 1991;66:329,348
37. Radack K, Deck C, Huster G. Dietary supplementation with low dose fish oil lowers fibrinogen levels. A randomized double-blind controlled study. *Ann Int Med* 1989;111:757-758

# OVER TÜMÖRLERİNDE TÜMÖR BELİRTEÇLERİ VE KLİNİK ÖNEMLERİ

Işık Üstüner\* ❖ Korhan Kahraman\* ❖ Murat Sönmezer\*\* ❖ Sevgi Tezcan\*\*\*

## ÖZET

Tümör belirteçleri, over kanseri olan hastaların tanılarının konması ve izlemlerinde yararlıdır. Görüntüleme çalışmaları ve kombine tümör belirteci kullanılması over kanseri tanısının konmasını kolaylaştırır. Ayrıca CA-125 epitelyal over kanserinde yararlı bir tümör belirteçidir ama spesifitesi tarama testi olarak kullanılması açısından çok düşüktür. CA-125 ölçümü kemoterapiye yanıtı değerlendirmede ve over kanseri olan hastalarda izlemede yararlıdır. Serum Alfa Fetoprotein ( $\alpha$ FP) ve human koryonik gonadotropin ( $\beta$ hCG) non-disgerminatöz over germ hücre tümörlerinin preoperatif değerlendirilmesi ve tedavilerinde çok yararlıdır. Transkripsiyonel profilleme ve proteomik teknolojileri tümör belirteci (marker) araştırmasının geleceğini temsil etmektedir. İki boyutlu elektroforez ve kitle spektrometri kombinasyonlarını içermektedirler.

**Anahtar Kelimeler:** Tümör Belirteçleri, Over Kanseri, CA-125, Kanser Taraması

## SUMMARY

### Tumor Markers in Ovarian Cancer

Serum tumor markers are useful in diagnosis and follow-up for patients with ovarian cancer. Imaging studies and using multiple tumor markers are suggested to improve ovarian cancer diagnosis. Besides, CA-125 has shown to be a useful tumor marker in epithelial ovarian cancer, its specificity is too low to be used as a screening test. CA-125 is a useful marker in monitoring chemotherapy response and in the follow-up of patients with histologically proven ovarian cancer. Serum  $\alpha$ FP and  $\beta$ hCG are useful serum tumor markers in the preoperative evaluation and management of nondysgerminomatous ovarian germ cell tumors. The future for tumor marker research is represented by the emerging technologies of transcriptional profiling and proteomics, which include combination of two dimensional electrophoresis with mass-spectrometry.

**Key Words:** Tumor Markers, Ovarian Cancer, CA-125, Cancer Screening

Tümör belirteçleri, ilgili tümör veya doku tarafından suprafizyolojik düzeylerde üretilen, biyokimyasal veya immünokimyasal yöntemlerle hastanın doku, kan veya diğer vücut sıvılarında kantitatif ölçümleri yapılabilen hormon, enzim, metabolit, immunoglobulin, veya protein yapısında maddelerdir. Ayrıca tümörle ilişkili antijenler, onkogen ve onkogen ürünlerini de içerebilir (1). İdeal bir tümör belirteci yüksek sensitivite ve spesifiteye sahip olmalı, tümör henüz küçük iken veya hasta asemptomatik iken tümörün tanınmasına ve küratif tedavinin yapılabilmesine olanak sağlamalıdır (2).

## I. Epitelyal Over Kanseri

### 1a. CA-125

CA-125, 200 KD ağırlığında, çölemik epitel derivatiflerinden salgılanan bir glikoproteindir (3). OC 125 monoklonal antikoru kullanılarak serumda radyoimmunoassay ile tanınabilmektedir. CA-125 molekülü normal over dokusu içinde, endometrium, endoserviks ve fallop tüpü epitelyalinde bulunmaktadır ancak hücre fonksiyonu henüz bilinmemektedir. Sağlıklı kişilerin %99' unda serum düzeyi 35 U/ml'den, %99.7' snde ise 65 U/ml'den azdır. CA-125 serum seviyesi menstrüel siklusla birlikte değişmektedir. Gebelikte özellikle ilk trimesterde serum düzeyi artmaktadır.

\* Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum ABD, Araştırma Görevlisi

\*\* Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum ABD, Uzm.Dr.

\*\*\* Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum ABD, Profesör

Populasyon taramalarında benign hastalıkların %6'sında pozitiflik (>35 U/ml) bulunmaktadır. Bunlar arasında endometriozis, pelvik inflamatuvar hastalık, myoma uteri, hepatit, pankreatit, perikardit ve böbrek yetmezliği bulunmaktadır. CA-125 serum seviyesi; pankreas kanseri, akciğer kanseri, meme kanseri ve kolorektal kanserde de yükselmektedir (4). Erken evre over kanserinin %50 oranında, ileri evre over kanserinde ise %90 oranında CA-125 seviyesi normal değerlerin üzerinde saptanmaktadır (>35 U/ml) (4). Özellikle seröz tip epitelyal over kanserinde yükselmekle birlikte, müsinöz over kanserlerinin %10'unda yüksek olarak bulunmaktadır. Tümörün histolojik diferansiyasyonuna bağlı olarak da bu oran değişmemektedir (5). Şeffaf hücreli over tümörlerinin %50'sinde CA-125 seviyesi 100 U/ml altındadır (6).

### 1b. Epitelyal Over Kanserinde Tarama

Over kanseri tarama testlerinde kabul edilebilir en düşük pozitif prediktif değer (PPD) % 10'dur ve bu değer 1 kanser tanısı için 10 cerrahi işleme karşılık gelir (7). Over kanseri prevalansı 50 yaş üstü her 100.000 kadında 20'dir ve over kanseri tarama testi % 10 PPD için %99.7 spesifite ve %67 sensitiviteye ihtiyaç duyar (2). Postmenopozal dönemde CA-125'in spesifitesi %99.7'den düşüktür ve bu nedenle CA-125 tek başına over kanseri için tarama testi olarak kullanılamaz. Jacobs ve arkadaşları (8) tarafından yapılan >45 yaşında 22.000 postmenopozal kadının dahil edildiği bir prospektif kohort çalışmada, serum CA-125 >30 U/ml olan asemptomatik kadınlarda over veya tuba kanseri gelişme relatif riski, 1 yıl içinde 35.9 kat ve 5 yıl içinde 14.3 kat arttığı gösterilmiştir. Serum CA-125 >100 U/ml olan asemptomatik kadınlarda over veya tuba kanseri gelişme relatif riski ise 1 yıl içinde 204.8 kat ve 5 yıl içinde 74.5 kat artmaktadır. Tarama yapılan 22.000 kadının 741'inde CA125>30 U/ml bulunmuştur. Bu hastalara transabdominal USG yapılmış ve ortalama 6.8 yıllık takip sonrası 20 over veya tuba kanseri tesbit edilmiştir. Başka bir çalışmada over morfolojisi USG'de normal olarak olarak değerlendirildiğinde, over kanseri için kümülatif risk %0.15 olarak bildirilirken, anormal over morfolojisi izlendiğinde risk %24 olmaktadır (9). Sıralı taramayla veya kombine tümör belirteci ile over kanseri tarama programının performansı

artırılabilir. Sıralı tarama yönteminin kullanıldığı bir çalışmada, postmenopozal 22.000 kadın, kontrol grubu (n =10.977) ve tarama grubu (n=10.958) olmak üzere iki gruba randomize edilmiştir (10). Tarama grubunda yıllık CA-125 serum düzeyi ölçülmüş ve CA-125>30U/ml olanlara USG yapılmıştır. Ultrasonografik değerlendirmede over hacmi >8.8 ml olan hastalar jinekolojik onkoloji ünitesine konsülte edilmişlerdir. Tarama grubunda 468 kadında CA-125>30 U/ml bulunmuş, 29 hasta jinekolojik onkoloji merkezine gönderilmiş, 6 hastada over veya tuba kanseri saptanmıştır (PPD=%20.7). Yedi yıllık takip sonrası, tarama grubunda ortalama sağkalım 72.9 ay iken kontrol grubunda sağkalım 41.8 ay olarak saptanmıştır. Ancak kansere bağlı ölüm oranlarında her iki grup arasında fark saptanmamıştır. CA-125, USG ve pelvik muayeneyi içeren, genel populasyonda devam eden, geniş katımlı, taramanın mortaliteye etkisi, sağlık ekonomisinde yeri ve hedef populasyonun tanımı sorularına yanıt arayan "United Kingdom Trial of Ovarian Cancer Screening (UKCTOCS) ve National Cancer Institute, Prostatic, Lung, Colorectal and Ovarian Cancers (NIH-PLCO)" adlı randomize araştırmaların sonuçları beklenmektedir (11). Günümüzdeki veriler ışığında asemptomatik kadınlarda over kanseri rutin taraması önerilmemektedir (12). Herediter over kanseri riski olanlarda (BRCA I-II mutasyonu) 35 yaşından sonra USG ve CA-125 ile taranması önerilmektedir (12). Yaş, soyağacı analizi, CA-125 ölçümü ve moleküler bilgi temelinde yüksek riskli kadınlarda risk algoritması oluşturmayı amaçlayan araştırmalar devam etmektedir (11).

### 1c. Adneksiyal Kitle Tanısı-CA-125

Seçilen "cut-off" değere bağlı olarak adneksiyal kitlenin benign-malign ayırımında CA-125 ölçümünün sensitivitesi %56-100 ve spesifitesi % 60-92 arasındadır (13). Postmenopozal pelvik kitle saptanan 228 kadının dahil edildiği prospektif bir çalışmada, benign-malign ayırımında; pelvik muayene %76, transvajinal USG %74, CA-125 ise %77 ("cut-off"=35U/ml) doğruluk oranına sahip olarak bulunmuştur (14). Bu üç testin negatif olduğu olguların hiçbirinde over kanseri saptanmamıştır. Postmenopozal dönemde pelvik kitlesi bulunan kadınlarda CA-125 serum seviyesinin belirlenmesi tanıda değerlidir (15).

Maggino ve arkadaşları (17), pelvik kitlesi olan 385 postmenopozal kadında, CA-125 ve transabdominal USG'nin epitelyal over kanseri tanısında doğruluk oranını araştırmışlardır. USG ve CA-125'in ( cut-off >65U/ml ) over kanseri için sensitivitesi %91.7 ve spesifisitesi % 96.1 olarak bulunmuştur (16). Sonuç olarak postmenopozal pelvik kitlelerin preoperatif değerlendirilmesinde CA-125 ve USG'nin beraber kullanılması güvenilirliği artırmaktadır.

#### 1d. Over kanserinde Prognoz- CA-125

Over kanserinde preoperatif serum CA-125 değerinin prognostik değeri ve erken postoperatif dönemde CA-125 düzeyinde azalma ile rezidü tümör boyutu ilişkisi tartışmalıdır (2). Cerrahi sitoredüksiyon ve asit drenajı CA-125 seviyesini azaltırken, peritoneal hasar ve cerrahi işlem CA-125 seviyesini artırmaktadır. Makar ve arkadaşlarının (18) 687 invaziv epitelyal over kanserli hastada yaptıkları bir çalışmada, preoperatif CA-125 seviyesinin bağımsız prognostik bir faktör olmadığı, ancak postoperatif CA-125 (cut-off >65U/ml) seviyesinin bağımsız bir prognostik faktör olduğu öne sürülmüştür. Geisler ve arkadaşları (19) ise yüksek preoperatif CA-125 seviyesinin sağkalım süresini azalttığını belirtmişlerdir. Nagele ve arkadaşları (20) ise preoperatif CA-125 serum düzeyini >65U/ml olmasının, preoperatif CA-125 serum düzeyini <65U/ml olmasına göre over kanserine bağlı ölüm riskini 6.37 kat artırdığını belirtmişlerdir.

Preoperatif CA-125 seviyelerinin optimal sitoredüksiyonu öngörebileceği öne sürülmüştür. Preoperatif CA-125 serum düzeyi <500 U/ml olan hastalarda optimal sitoredüksiyon oranları %73 iken, 500 U/ml'nin üstünde olan hastalarda %22'dir (21,22).

Kemoterapi sırasında serum CA-125 değişimi prognoz ile güçlü bir şekilde ilişkilidir. Kemoterapi sırasında CA-125'in yarılanma süresi tek başına bir prognostik faktör olarak kabul edilmektedir. Kemoterapi sırasında düşüş hızı kemoterapiye yanıt ve sağkalım ile yakından ilişkilidir (2). Kemoterapi öncesi CA-125 değeri ve kemoterapi sırasında CA-125'in yarılanma süresinin, prognostik değerinin araştırıldığı bir çalışmada, kemoterapi öncesi CA-125 seviyesinin prognostik değeri olmadığı ancak kemoterapi sırasında CA-125 yarılanma süresi >20gün olan

hastaların, CA-125 yarılanma süresi < 20 gün olan hastalara oranla 3.2 kat artmış progresyon oranına sahip olduğu belirtilmiştir (23). Üç kemoterapi kürü sonrası yükselen CA -125 seviyesi kötü prognozla ilişkilidir (24). Gadducci ve arkadaşları (25), 71 ileri evre epitelyal over kanseri hastası üzerinde yaptıkları retrospektif bir çalışmada, başlangıç sitoredüktif cerrahi sonrası paclitaxel/ platinum bazlı kemoterapi alan hastalarda CA-125 yarı ömrünün, kemoterapiye yanıt, hastalısız sağkalım ve tüm sağkalıma etkisini araştırmışlardır. Kemoterapinin ilk siklusu öncesi CA-125> 35U/ml olan hastalarda, CA -125 yarılanma süresi <14 gün ise, daha uzun yarılanma süresi olan hastalara göre; 3.3 kat daha fazla tedaviye tam yanıt şansı ve 3.1 kat daha az ölme riski olduğunu bildirmişlerdir. İlk kür kemoterapiden sonra CA-125 düzeyinde %30 azalma, üçüncü kürden sonra da negatifleşme ideal kemoterapi yanıtı olarak kabul edilmektedir (26). Bu nedenle kemoterapiye başlamadan önce, periyodik olarak kemoterapiler sırasında ve ikinci bakış cerrahisinden hemen önce CA -125 düzeyi belirlenmelidir.

#### 1e. Over Kanseri Monitorizasyonu

CA -125 düzeyindeki değişimler; olguların %87-94'ünde over kanserinin regresyon, stabilite ve progresyonuyla koreledir (26). İkinci bakış cerrahisi sırasında yükselen CA -125 değerleri persiste eden hastalığı işaret etmekle birlikte, ikinci bakış sırasında saptanan normal bir CA-125 serum düzeyi negatif veya pozitif ikinci bakış bulguları ile ilişkili olabilir (26). İkinci bakış cerrahisi negatif bulunan hastaların %2'sinde operasyon öncesi CA- 125 düzeyi yüksek, mikroskopik tümör bulunanların %21'inde yüksek ve makroskopik tümör bulunanların ise %74'ünde yüksektir. Over kanserli olgularının % 56-94'ünde rekürens klinik tanısından ortalama 3-5 ay önce CA-125 yükselmeye başlar (26). Rustin ve arkadaşları (27, 28) birinci-sıra kemoterapi sonrası, CA-125'te iki katına yükselmenin (>30 U/ml'den sonra) relaps için prognostik olduğunu belirtmişlerdir.

CA-125 yükselmesi bazı hastalarda tümör yükünü tam göstermez ve CA-125 yükselmesi ile hastalığın klinik nüksü arasında aylar ve bazen de yıllar geçebilir. CA-125 yüksekliğini yorumlayarak nüksün gerçek zamanlamasını yapmak güçtür (29). Hastaların %70'inde, CA-125 yükseldikten sonraki ilk 4 ayda nüks olur. Erken tanı ile tümör

yükü artmadan tedaviye başlanır ve kanserin yayılmasıyla ortaya çıkacak olan asit, obstrüksiyon ve ağrı önlenmiş olur. Ancak erken başlanan tedavinin sağkalım üstünlüğü yarattığına ilişkin kesin veri yoktur. Buna ek olarak nüks hastalıkta şifa şansı düşüktür ve hastalar geri kalan yaşamları boyunca, daha fazla kemoterapi alacaklar ve daha fazla toksisite riski ile karşı karşıya kalacaklardır. Hastalara, CA-125 yükselmesinde ek tedavi verilmeyecekse, klinik bulgu veya semptom çıkıncaya kadar CA-125 takibine gerek yoktur. Medical Research Council/European Organization for Research and Treatment of Cancer (MRC/EORTC) çalışması birinci-sıra kemoterapi sonrası komplet remisyondaki over kanserli hastalarda, CA-125 takibinin değerini ortaya koyacaktır. Bu hastalar, CA-125'te iki katına yükselme saptandığında (CA-125>30 U/ml'den sonra) randomize edilerek bir gruba 4 hafta içinde erken tedavi başlanmakta, diğer gruba ise klinik relaps saptandığında tedavi başlanmaktadır (29).

### II. CA 15.3, CA 19.9 ve CA 72.4

Gadducci ve arkadaşlarının (5) yaptığı bir çalışmada, 90 epitelyal over kanserli ve 254 benign overyan patolojisi olan hastada CA 15-3, CA 19-9 ve CA 72-4 preoperatif olarak ölçülmüştür. Epitelyal over kanseri tanısı için sırasıyla; CA 19-9'un ("cut-off", 40 U/ml) sensitivitesi % 35.6, spesifitesi % 81.1, CA 15-3'ün ("cut-off", 32 U/ml) sensitivitesi % 57.1, spesifitesi % 93.9 ve CA 72-4'ün ("cut-off", 3.8 U/ml) sensitivitesi % 70.2, spesifitesi ise %91.8 olarak

bulunmuştur (5). CA 19.9, müsinöz tip over karsinomu için yüksek sensitivite taşımaktadır. Epitelyal over kanserli hastaların % 35.6'sında CA 19-9 > 40U/ml bulunmuştur ve bunların % 83.3'ü müsinöz histolojik tip over kanseridir.

CA-125 ve CA 72.4'un beraber kullanımının, postmenopozal dönemde adneksiyel kitlelerin preoperatif ayırıcı tanısında CA125' in güvenilirliğini artırmamaktadır (2). Yapılan bir çalışmada, CA 19.9, CA 15.3 ve CA 72.4'un serum düzeylerindeki değişimlerin hastalığın süreciyle sırası ile % 76.3, %71.3 ve %76 oranında ilişkili olduğu gösterilmiştir (26). CA-125 klinik süreç ile diğer tümör belirteçlerinden daha fazla korelasyon göstermektedir. CA-125 seviyesi yüksek hastalarda, CA 19-9, CA 15-3 ve CA 72-4 tümör belirteçlerinin düzeyinin ölçülmesi over kanseri monitorizasyonunda ek yarar sağlamamaktadır (26).

### III. Diğer Tümör Belirteçleri

Epitelyal over kanserlerinde kullanılan diğer tümör belirteçleri araştırma safhasındadır (Tablo 1). "Lipid associated sialic acid" (LASA), CA-125'e göre daha ucuz olması bakımından avantajlıdır. NB/70 K, CA-125'in aksine müsinöz tümörler dahil bütün tip over tümörlerinde yükselen bir belirteçtir ve histoloji ve diferansiyasyonla ilgisi yoktur. Over kanseri monitorizasyonunda LASA ve NB /70K sensitivite ve spesifiteleri, CA-125'ten düşüktür ve monitorizasyonda bu üç belirtecin kombine kullanımı ek yarar getirmemektedir (30).

**Tablo 1.** Epitelyal Over Kanserlerinde Diğer Tümör Belirteçleri

Lipid associated sialic acid (LASA)	İnhibin
NB / 70 K	İnterlökin-6 (IL-6)
Tissue polypeptide antigen (TPA)	Makrofaj koloni stimüle edici faktör (MCS-F)
Cancer associated serum antigen (CASA)	İmmunosüpresif asidik protein (IAP)
OVX1	Fas-Fas ligand sistemi (sFas)
Carcinoembryonic antigen (CEA)	Human kallikrein 10 (hK-10)
Vascular endothelial growth factor (VEGF)	İdrar gonadotropin fragmanları (UGF)

Bir değer belirteç "tissue polypeptide antigen" (TPA) sensitivitesi, ileri evre over tümörlerinde ve hücrel diferansiyasyonun artması ile yükselmektedir (31). Spesifite ve sensitivitesi CA-125'e göre düşüktür. TPA serum seviyesinin adneksiyal kitlelerin benign-malign ayırımında değeri yoktur (31). Plazminojen aktivasyon sistemi kanser invazyon ve metastazında anahtar rol oynamaktadır. TPA serum seviyesinin over kanserli hastalarda preoperatif yüksekliği kötü prognoz ve sağkalım oranlarında azalma ile ilişki göstermektedir (32).

"Cancer associated serum antigen" (CASA) adneksiyal kitle benign malign ayırımında sensitivitesi %38 ve spesifitesi % 86 olarak bildirilmiştir (33). Over kanserinin preoperatif tanısında ve postoperatif takibinde CASA ve CA-125 benzer özelliklere sahiptir (34).

CA-125 serum seviyesinin (<35 U/mL) yükselmediği over tümörlü hastaların %67'sinde OVX1 (İnsan over kanseri hücre dizilerine karşı oluşan monoklonal antikor) serum düzeyi (> 12.1 U/mL) yüksek bulunmuştur (35). Buna benzer olarak CA-125 seviyesi normal olan over kanserli 25 hastanın 14'ünde makrofaj koloni stimüle edici faktör (MCS-F) (> 3.5 ng/mL) yüksek bulunmuştur (36). MCS-F sekresyonu tümör agresifliği ile koreledir (36). Ancak CA-125, OVX1 ve MCS-F over kanseri tarama amaçlı kombine kullanımının, CA-125'in tek başına kullanımına üstünlüğü yoktur (35). Normal CA-125 düzeyine rağmen pozitif ikinci bakış operasyonu bulguları olan 41 hastanın %32'inde OVX1 düzeyleri (>10.5 U/mL) yüksek rapor edilmiştir. İlk kemoterapiden sonra serum OXV1 düzeylerinin yüksek olarak seyretmesi CA-125 serum düzeyleri normal olsa bile onkoloğu over tümörünün persistansı konusunda uyarıcıdır (37).

Artmış sitokin düzeyleri, örneğin interlökin-6 (IL-6) ve immunosüpresif asidik protein (IAP), over kanserli hastalarda genellikle yüksek olarak saptanmaktadır. IL-6 tek başına sağkalım için anlamlı prognostik değer taşımamaktadır (38). Preoperatif IAP düzeyleri ile evre, histolojik tip, diferansiyasyon düzeyi, postoperatif rezidüel hastalık ve kemoterapiye cevap arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır. Ancak serum IAP ve tüm sağkalım arasında istatistiksel bir korelasyon bulunmaktadır (39).

Fas-Fas ligand sistemi (sFas), insan kallikrein 10 (hK-10) ve vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) araştırma safhasındadır. sFas apoptoz indüksiyonunda görev almaktadır. Konno ve arkadaşları 24 sağlıklı kadın ve 18 over karsinomlu hasta üzerinde yaptıkları çalışmada anlamlı olarak artmış sFas düzeyi gözlemlenmiştir (40). Yüksek sFas düzeyi sağkalımı azaltmaktadır. VEGF düzeyleri asit varlığında anlamlı derecede yükselmektedir (41). Bu nedenle VEGF'ün tümör progresyonu ve asit patogenezinde biyolojik rolü olduğu düşünülmektedir. İleri evre hastalığı olanlarda, preoperatif VEGF düzeyleri ile kemoterapi yanıtı ve sağkalım açısından ilişki izlenmemektedir (42).

hK-10 over dokusundan salgılanan bir serin proteazdır. Over kanseri tanısı için sensitivitesi %54 olarak (cut-off 700 ng/l) bulunmuştur ve CA-125 negatif over kanseri hastalarının %35'inde serum seviyesi yükselmektedir (43). Artmış hK-10 serum düzeyi over kanserine bağlı ölüm riski ve relapsla ilişkilidir (43).

#### IV-Germ hücreli over tümörleri

Tümör belirteçleri non-disgerminatöz over hücre tümörlerinin preoperatif değerlendirilmesinde çok önemli rol oynamaktadır. Germ hücreli tümörlerin hepsi, tedavi sırasında ve sonrasında seri tümör belirteçleri ile monitorize edilmelidir. Ancak bu belirteçler spesifik değildir. Tanı için laparotomi ve histopatolojik inceleme şarttır. Hastalarda operasyon öncesi kan alınıp saklanmalı, ameliyatta tanı aynı şekilde germ hücreli tümör çıkarsa o zaman belirteçler çalışılmalıdır (44).

Alfa fetoprotein ( $\alpha$ FP), her zaman endodermal sinus tümörleri, sıklıkla embriyonel karsinoma ve poliembriyoma ve bazen immatur teratomlar tarafından üretilen onkofetal bir glikoproteindir (44). 500 $\mu$ g/L'nin üstündeki değerler nadiren benign hastalıklar ile ilişkilidir (45). Karaciğer tümörleri, bazı gastrik, pankreatik, kolon ve bronş kanserlerinde  $\alpha$ FP yükselmektedir. Gebelik, benign karaciğer hastalıkları ve ataksia telanjiektazide de yükselme görülmektedir (45). Human koryonik gonadotropinin ( $\beta$ hCG)  $\beta$  ünitesi, koriokarsinomda, embriyonel karsinomda, poliembriyoma ve koriokarsinomatöz elemanlar içeren mikst germ hücreli tümörlerde artmıştır (46).  $\beta$ hCG ayrıca %50 oranında pankreas, %10 oranında meme, % 5 oranında akciğer, % 20 oranında mide

ve % 20 oranında da karaciğer kanserinde yüksek bulunmaktadır. Gebelik, kronik renal yetmezlik ve sistemik lupus eritamatozitte  $\beta$ hCG seviyesi artmaktadır (47). Germ hücreli lokalize tümörün cerrahi rezeksiyonu sonrası tümör belirteçlerinin fizyolojik yarı ömürlerinden daha yavaş bir azalma ( $\alpha$ FP < 6 gün,  $\beta$ hCG < 1 gün) rezidü veya tümör rekürrensine işaret eder (45). Primer kemoterapi tedavisi alan germ hücreli tümörü olan hastalarda, tümör belirteçlerindeki düşüş, kemoterapiye cevabı yansıtır. Kemoterapi sırasında  $\alpha$ FP ve  $\beta$ hCG düzeylerinde yavaş düşüş ( $\alpha$ FP yarı ömrü > 6-7 gün,  $\beta$ hCG yarı ömrü > 3.5-4 gün) tümör relapsına işaret eder (48). Kemoterapinin başlangıcındaki  $\alpha$ FP düzeyinde geçici yükselme özellikle büyük hacimli germ hücreli tümörde, tedaviye bağlı karaciğer disfonksiyonuna veya nekrotik hücrelerden salınımına bağlı olabilir (49). Endodermal sinus tümürlü hastada kemoterapi sırasında  $\alpha$ FP değerinde düşme izlenirken görüntüleme yöntemleri ile tümör boyutunda artma saptanırsa, olgunun mikst germ hücreli tümör olasılığı (immatür teratom komponenti) düşünülmelidir (50). Germ hücreli tümörlerde ikinci bakış cerrahisinin yeri sınırlıdır. Endodermal sinus tümörlerinde  $\alpha$ FP yükselmesi olmadığı zaman ikinci bakış değerlendirmesinin rezidüel tümörü göstermediği belirtilmiştir (51). Cerrahi ikinci bakış, artmış  $\alpha$ FP değerleri olanlarda veya şüpheli BT bulguları olanlara saklanmalıdır.

Laktik dehidrogenaz (LDH) bir glikolitik enzimdir. Disgerminomlu bazı hastalarda yüksek olarak bulunmakta ve LDH'nin seri ölçümleri kemoterapiye yanıt ve rekürrenslerin saptanmasında yarar sağlamaktadır (52). LDH epitelyal over kanserlerinde de artar ama disgerminomda asıl artan LDH-1 ve LDH-2 fraksiyonlarıdır.

#### V. Granüloza Hücreli Over Tümörleri

Overin granüloza hücreli tümörleri temel olarak östrojen salgırlar ancak hastaların sadece 1/3'ünde estradiol serum seviyesi yüksek bulunmaktadır ve küçük hacimli tümörlerde genelde estradiol seviyesi yükselmemiştir. Bu nedenle östrojenin tümör belirteci olarak güvenilirliği azdır (53). Overin granüloza hücreli tümörlerinde inhibin  $\alpha$ , betaA ve betaB alt ünitelerine spesifik immün boyanma gösterilmiştir (54). Serum inhibin düzeyi tümör miktarını yansıtmaktadır ve ölçümü izlem ve kemoterapiye yanıtın

değerlendirilmesinde kullanılmaktadır. Boggess ve arkadaşları inhibin düzeylerinin, relapsın ortalama 11.5 ay (7-20 ay) öncesinden yükseldiğini ortaya koymuşlardır (55). Inhibin  $\alpha$  alt ünitesini üreten granüloza hücreli tümörlerde, inhibin immün negatif tümörlere göre daha iyi prognoz olduğu gözlenmiştir (55). Granüloza hücreli tümörlerin ilk tanıdan sonra rekürrens göstermeye yatkınlıkları olduğu için seri fizik muayene ve tümör belirteci (inhibin ve östrojen) kullanılarak izlem yapılmalıdır (53).

#### Gelecek

Epitelyal over kanserli kadınların doku ve serumlarında yüksek miktarlarda eksprese olan gen ve proteinleri ortaya koyan HDAH (High Density Assay Hybridization) ve SEREX (serological identification of antigens by recombinant expression cloning) gibi yeni teknolojiler kullanılmaktadır. HDAH kanserle ilişkili genleri, SEREX immün tarama ise immün cevap oluşturan kanserle ilgili proteinleri ortaya koymaktadır (7).

Tümör belirteci araştırmaları gelecekte transkripsiyonel profillemeye ve proteomikler gibi teknolojiler ile şekillenecektir. Kombine belirteç kullanımı ve genişletilmiş analizlerle sensitivite geliştirilebilecektir. Özellikle proteomik teknolojisi gelecekte ideal tümör belirteci olmaya adaydır. Bir organdaki malign değişiklikler serumdaki proteomik örneklerle yansiyabilir. Petricoin ve arkadaşları, 116 serum örneğinde bu teknolojiyi kullanarak tüm 50 over kanserli hastada doğru teşhise ulaşmışlardır (56). Bu hastaların 18'i evre I kanserdir. Nonmalign hastalıkları olan veya sağlıklı hastalarda ise 66 olgunun 63 ünü kanser değil olarak teşhis etmişlerdir. Sonuç over kanseri tanısında %100 sensitivite ve %95 spesifisite ve %94 pozitif prediktif değerdir. Bioinformatik araçların kullanımı ve proteomik profillemeye kombinasyonu over kanseri taramasında etkin bir yöntem olmaktadır.

#### SONUÇ

Jinekolojik malignitelerde ideal tümör belirteçleri örneğin  $\alpha$ FP ve  $\beta$ hCG sadece nadir disgerminomatoz over germ hücreli tümörlerinde tespit edilmiştir. CA-125 epitelyal over kanserinde kullanılan bir tümör belirtecidir. Tüm epitelyal over kanserlerinin %80'inde yüksek olarak saptanmaktadır, ancak erken evre over kanserlerinin



%50'sinde yükselmektedir. CA-125 seviyesi 35 U/mL olarak alındığında yeterli sensivitede bir tarama aracı olarak kullanılamadığı için transvajinal USG gibi bir yöntemle kombinasyonu genelde gerekmekte bu da kitle taramalarında maliyet problemi getirmektedir. Rutin over kanseri taraması Türkiye günümüz şartlarında mümkün olmamakta, tarama eğer önerilecekse sadece yüksek riskli seçilmiş olgularda mümkün olabilmektedir.

CA-125, preoperatif overyan kitlenin

değerlendirilmesinde kullanılmaktadır. Diğer önemli kullanım alanları ise over kanseri tedavisinde kemoterapiye yanıtın değerlendirilmesi ve preoperatif olarak yüksek bulunmuş ve cerrahi tedavisi yapılmış hastalarda normalin iki katına yükselmesi ile radyolojik ve klinik olarak saptanabilir duruma gelmesinden çok önce rekürrensi % 98 spesifiteyle belirleyebilmesidir.

**KAYNAKLAR**

1. Maggino T, Gadducci A. Serum markers as prognostic factors in epithelial ovarian cancer: an overview. *Eur J Gynaecol Oncol* 2000;21:64-9
2. Gadducci A, Cosio S, Carpi A ve ark. Serum tumor markers in the management of ovarian, endometrial and cervical cancer *Biomedicine & Pharmacotherapy* 2004;58:24-38
3. Guppy AE, Rustin GJ. CA125 response: can it replace the traditional response criteria in ovarian cancer? *Oncologist* 2002;7:437-43
4. Jacobs I, Bast RC Jr. The CA-125 tumour-associated antigen: a review of the literature. *Hum Reprod* 1989;4:1-12
5. Gadducci A, Ferdeghini M, Prontera C ve ark. The concomitant determination of different tumor markers in patients with epithelial ovarian cancer and benign ovarian masses: relevance for differential diagnosis. *Gynecol Oncol* 1992;44:147-54
6. Vang R, Whitaker BP, Farhood AI ve ark. Immunohistochemical analysis of clear cell carcinoma of the gynecologic tract. *Int J Gynecol Pathol* 2001;20:252-9
7. Urban N. Specific keynote: ovarian cancer risk assessment and the potential for early detection. *Gynecol Oncol* 2003;88:75-9
8. Jacobs IJ, Skates S, Davies AP ve ark. Risk of diagnosis of ovarian cancer after raised serum CA-125 concentration: a prospective cohort study. *BMJ* 1996;313:1355-8
9. Menon U, Talaat A, Jeyarajah AR ve ark. Ultrasound assessment of ovarian cancer risk in postmenopausal women with CA125 elevation. *Br J Cancer* 1999;80:1644-7
10. Jacobs IJ, Skates SJ, MacDonald N ve ark. Screening for ovarian cancer: a pilot randomised controlled trial. *Lancet* 1999;353:1207-10
11. Jacobs IJ. Discussion: Ovarian Cancer Screening. *Gynecol Oncol* 2003;88:80-3
12. Creasman W. Ovarian cancer screening. *ACOG Clinical Review* 1997;2:1-4
13. Soper JT, Hunter VJ, Daly L ve ark. Preoperative serum tumor-associated antigen levels in women with pelvic masses. *Obstet Gynecol* 1990;75:249-54
14. Schutter EM, Kenemans P, Sohn C ve ark. Diagnostic value of pelvic examination, ultrasound, and serum CA-125 in postmenopausal women with a pelvic mass. An international multicenter study. *Cancer* 1994;74:1398-406
15. ACOG Committee on Gynecologic Practice. The role of the generalist obstetrician-gynecologist in the early detection of ovarian cancer. *Int J Gynaecol Obstet* 2003;80:235-8
16. Maggino T, Gadducci A, D'Addario V ve ark. Prospective multicenter study on CA-125 in postmenopausal pelvic masses. *Gynecol Oncol* 1994;54:117-23
17. Morgante G, la Marca A, Ditto A ve ark. Comparison of two malignancy risk indices based on serum CA125, ultrasound score and menopausal status in the diagnosis of ovarian masses. *Br J Obstet Gynaecol* 1999;106:524-7
18. Makar AP, Kristensen GB, Kaern J ve ark. Prognostic value of pre- and postoperative serum CA-125 levels in ovarian cancer: new aspects and multivariate analysis. *Obstet Gynecol* 1992;79:1002-10
19. Geisler JP, Miller GA, Lee TH, Harwood RM ve ark. Relationship of preoperative serum CA-125 to survival in epithelial ovarian carcinoma. *J Reprod Med* 1996;41:140-2
20. Nagele F, Petru E, Medl M ve ark. Preoperative CA-125: an independent prognostic factor in patients with stage I epithelial ovarian cancer. *Obstet Gynecol* 1995;86:259-64
21. Chi DS, Venkatraman ES, Masson V ve ark. The ability of preoperative serum CA-125 to predict optimal primary tumor cytoreduction in stage III epithelial ovarian carcinoma. *Gynecol Oncol* 2000;77:227-31

22. Gemer O, Segal S, Kopmar A. Preoperative CA-125 level as a predictor of non optimal cytoreduction of advanced epithelial ovarian cancer. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2001;80:583-5
23. van der Burg ME, Lammes FB, van Putten WL ve ark. Ovarian cancer: the prognostic value of the serum half-life of CA125 during induction chemotherapy. *Gynecol Oncol* 1988;30:307-12
24. van Dalen A, Favier J, Burges A ve ark. Prognostic significance of CA-125 and TPS levels after 3 chemotherapy courses in ovarian cancer patients. *Gynecol Oncol* 2000;79:444-50
25. Gadducci A, Cosio S, Fanucchi A ve ark. The predictive and prognostic value of serum CA-125 half-life during paclitaxel/platinum-based chemotherapy in patients with advanced ovarian carcinoma. *Gynecol Oncol* 2004;93:131-6
26. Fioretti P, Gadducci A, Ferdeghini M ve ark. The concomitant determination of different serum tumor markers in epithelial ovarian cancer: relevance for monitoring the response to chemotherapy and follow-up of patients. *Gynecol Oncol* 1992;44:155-60
27. Rustin GJ, Nelstrop AE, Tuxen MK ve ark. Defining progression of ovarian carcinoma during follow-up according to CA-125: a North Thames Ovary Group Study. *Ann Oncol* 1996;7:361-4
28. Rustin GJ, Nelstrop A, Stilwell J ve ark. Savings obtained by CA-125 measurements during therapy for ovarian carcinoma. The North Thames Ovary Group. *Eur J Cancer* 1992;28:79-82
29. Guppy AE, Rustin GJ. CA125 response: can it replace the traditional response criteria in ovarian cancer? *Oncologist* 2002;7:437-43
30. Petru E, Sevin BU, Averette HE, ve ark. Comparison of three tumor markers--CA-125, lipid-associated sialic acid (LSA), and NB/70K in monitoring ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 1990;38:181-6
31. Zygmunt A, Markowska J, Fischer N. Significance of tissue polypeptide specific antigen (TPS) in diagnosis and monitoring of treatment in ovarian cancer. *Eur J Gynaecol Oncol* 1998;19:484-6
32. Borgfeldt C, Bendahl PO, Ferno M ve ark. High preoperative plasma concentration of tissue plasminogen activator (tPA) is an independent marker for shorter overall survival in patients with ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2003;91:112-7
33. Sehoul J, Akdogan Z, Heinze T ve ark. Preoperative determination of CASA (Cancer Associated Serum Antigen) and CA-125 for the discrimination between benign and malignant pelvic tumor mass: a prospective study. *Anticancer Res* 2003;23:1115-8
34. Oehler MK, Sutterlin M, Caffier H. CASA and CA-125 in diagnosis and follow-up of advanced ovarian cancer. *Anticancer Res* 1999;19:2513-8
35. van Haaften-Day C, Shen Y, Xu F ve ark. OVX1, macrophage-colony stimulating factor, and CA-125-II as tumor markers for epithelial ovarian carcinoma: a critical appraisal. *Cancer* 2001;92:2837-44
36. Xu FJ, Ramakrishnan S, Daly L ve ark. Increased serum levels of macrophage colony-stimulating factor in ovarian cancer. *Am J Obstet Gynecol* 1991;165:1356-62
37. Xu FJ, Yu YH, Daly L ve ark. OVX1 radioimmunoassay complements CA-125 for predicting the presence of residual ovarian carcinoma at second-look surgical surveillance procedures. *J Clin Oncol* 1993;11:1506-10
38. Scambia G, Testa U, Benedetti Panici P ve ark. Prognostic significance of interleukin 6 serum levels in patients with ovarian cancer. *Br J Cancer* 1995;71:354-6
39. Scambia G, Foti E, Ferrandina G ve ark. Prognostic role of immunosuppressive acidic protein in advanced ovarian cancer. *Am J Obstet Gynecol* 1996;175:1606-10

40. Konno R, Takano T, Sato S ve ark. soluble fas level as a prognostic factor in patients with gynecological malignancies. *Clin Cancer Res* 2000;6:3576-80
41. Sönmezer M, Gungor M, Ensari A ve ark. Prognostic significance of tumor angiogenesis in epithelial ovarian cancer: in association with transforming growth factor beta and vascular endothelial growth factor. *Int J Gynecol Cancer*. 2004;14:82-8
42. Gadducci A, Ferdeghini M, Fanucchi A ve ark. Serum preoperative vascular endothelial growth factor (VEGF) in epithelial ovarian cancer: relationship with prognostic variables and clinical outcome. *Anticancer Res* 1999;19:1401-5
43. Luo LY, Katsaros D, Scorilas A ve ark. The serum concentration of human kallikrein 10 represents a novel biomarker for ovarian cancer diagnosis and prognosis. *Cancer Res* 2003;63:807-11
44. Kawai M, Furuhashi Y, Kano T ve ark. Kobayashi I, Ohta M, Arii Y. Alpha-fetoprotein in malignant germ cell tumors of the ovary. *Gynecol Oncol* 1990;39:160-6
45. Schneider DT, Calaminus G, Gobel U. Diagnostic value of alpha 1-fetoprotein and beta-human chorionic gonadotropin in infancy and childhood. *Pediatr Hematol Oncol* 2001;18:11-26
46. Takemori M, Nishimura R, Yamasaki M ve ark. Ovarian mixed germ cell tumor composed of polyembryoma and immature teratoma. *Gynecol Oncol* 1998;69:260-3
47. Hubinont C, Doutrelepont JM, Vanherweghem JL ve ark. Comparison of human chorionic gonadotropin and pregnancy-specific beta 1-glycoprotein in nonpregnant patients undergoing hemodialysis. *Nephron* 1986;43:149-50
48. Gerl A, Lamerz R, Clemm C ve ark. Does serum tumor marker half-life complement pretreatment risk stratification in metastatic nonseminomatous germ cell tumors? *Clin Cancer Res* 1996;2:1565-70
49. Germa JR, Llanos M, Tabernero JM ve ark. False elevations of alpha-fetoprotein associated with liver dysfunction in germ cell tumors. *Cancer* 1993;72:2491-4
50. Ravi R. Growing teratoma syndrome. *Urol Int* 1995;55:226-8
51. Davidoff AM, Hebra A, Bunin N ve ark. Endodermal sinus tumor in children. *J Pediatr Surg* 1996;31:1075-8
52. Pressley RH, Muntz HG, Falkenberry S ve ark. Serum lactic dehydrogenase as a tumor marker in dysgerminoma. *Gynecol Oncol* 1992;44:281-3
53. Schumer ST, Cannistra SA. Granulosa cell tumor of the ovary. *J Clin Oncol* 2003;21:1180-9
54. McCluggage WG, Maxwell P, Sloan JM. Immunohistochemical staining of ovarian granulosa cell tumors with monoclonal antibody against inhibin. *Hum Pathol* 1997;28:1034-8
55. Boggess JF, Soules MR, Goff BA ve ark. Serum inhibin and disease status in women with ovarian granulosa cell tumors. *Gynecol Oncol* 1997;64:64-9
56. Petricoin EF, Ardekani AM, Hitt BA ve ark. Kohn EC, Liotta LA. Use of proteomic patterns in serum to identify ovarian cancer. *Lancet* 2002;359:572-7

# SEREBRAL PALSİLİ ÇOCUKLARDA BESLENME PROBLEMLERİ VE TEDAVİSİ

Rahşan Vargün\* ❖ Hülya Özkan Ulu\* ❖ Rahmi Duman\*\*❖ Aydın Yağmurlu\*

## ÖZET

Serebral palsili çocuklarda beslenme problemleri siktir. Bu çocuklarda beslenme ve nütrisyonel değerlendirme ilk yıl her ay daha sonra en azından 6 ayda bir yapılmalıdır. Beslenme problemlerinin optimal sağaltımı pediatrik gastroenterolog, çocuk cerrahi, diyetisyen, konuşma terapisti, fizik tedavi uzmanları, aile ve hemşirelerle birlikte multidisipliner olarak yapılmalıdır.

GÖR olan çocuklara yönelik olarak, nütrisyonel rehabilitasyonla beraber, konservatif ve non-operatif tedavi yöntemleri ilk seçenektir. Rekürren pnömoni, ağır özofajit, ağır büyüme-gelişme geriliği GÖR'ün cerrahi sağaltımı için en önemli endikasyonlardır. Laparoskopik fundoplikasyon bu çocukların sağaltımı için altın standart haline gelmiştir.

Oral-motor ve yutma bozukluğu olan çocuklarda sıvı ya da katı gıda alımında aspirasyon, gastrotomi tüpü yerleştirilmesi için endikasyondur. Gastrotomi, perkütan endoskopik ya da laparoskopik olarak yerleştirilebilir

Gastrotomi sonrası uygulanan nütrisyonel rehabilitasyon yutma fonksiyonunda olumlu gelişmelere yol açabilir ve sonrasında yine ağızdan besleme denenebilir. Beslenme bozukluklarının tanısı, spesifik sağaltımı, nütrisyonun gelişmesi, daha az komplikasyon ve serebral palsili çocuklar için daha iyi bir hayat kalitesini beraberinde getirecektir.

**Anahtar Kelimeler:** Serebral Palsi, Beslenme Bozukluğu, Tedavi

## SUMMARY

### Feeding Problems and Treatment in Children With Cerebral Palsy

Feeding problems are very common in children with cerebral palsy. These children must have nutritional check up once a month for the first year than every six months. Feeding problems are solved by multidisciplinary with pediatric gastroenterologist, pediatric surgeon, dietician, speech therapist, family and nurses.

Nutritional rehabilitation and non-operative treatment are the first choice for GERD. The major complications of childhood GERD are recurrent pneumonia, esophagitis, severe growth retardation. Laparoscopic fundoplication became gold standart for childhood GERD.

Aspiration of ingested food is an indication for gastrostomy in oral motor and swallowing disorders. Gastrostomy can be placed via per cutaneous endoscopic way or laparoscopically.

Diagnosis, nutritional support and treatment of feeding disorders will improve life standarts of children with cerebral palsy.

**Key Words:** Cerebral Palsy, Feeding Disorders, Treatment

Serebral palsi (SP) tek bir hastalık değil, merkezi sinir sistemindeki zedelenmeler sonucunda motor fonksiyonlardaki bozuklukların ön planda olduğu bir çok hastalığı içine alan bir durumdur. SP; beynin hızlı geliştiği dönemlerde non-progresif bir travmaya maruz kalması sonucu, vücut duruşu ve/veya hareketlerinde ortaya çıkan

kalıcı fakat ilerlemeyen bozukluklar olarak tanımlanabilir (1).

Gelişmiş ülkelerde SP'nin görülme sıklığının 1000 doğumda bir ile dört arasında değiştiği bilinmektedir. 1980'li yıllarda SP insidansında azalma olduğu söylenmişse de son yıllarda daha iyi ve gelişmiş yenidoğan bakımı sayesinde düşük ve

\* Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Cerrahisi ABD

\*\* Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Intern Dr.

çok düşük doğum ağırlıklı bebeklerin pek çoğunun yaşatılması mümkün olmaktadır. Bu bebeklerde SP görülme insidansı normal ağırlıklı çocuklara göre daha yüksektir (2). Ancak oranı %87'ye varan otuz yıllık yaşam beklentisi, bu çocukların bakımını önemli kılmaktadır (3).

SP'li çocuklarda gözlenen beslenme problemleri, bu çocukların bakımı ve sağaltımında önemli yer tutmaktadır. Bu beslenme problemleri tedavi edilmediği takdirde, yetersiz beslenme ve büyüme-gelişme geriliğine yol açarak morbidite ve mortaliteyi olumsuz yönde etkilemektedir (4-7). SP'li çocukların günlük bakımı, özellikle beslenmelerindeki zorluklar, ebeveynler ve bakıcıları için büyük problemlere yol açmaktadır. Nörogelişimsel problemlerli çocukların anneleri, bu çocukları beslemek için günde ortalama 3.5-7.5 saat harcarken, normal çocukların anneleri sadece 0.8 saat harcamaktadır. Ancak bu kadar uğraş bile

SP'li çocukların yeterli büyüme-gelişmesini sağlayamamaktadır (8).

Yapılan çalışmalarda, serebral palsili çocuklarda beslenme problemleri görülme sıklığı %30-90 arasındayken malnütrisyon oranı %90'lara ulaşmaktadır (9). En sık karşılaşılan beslenme problemleri gastroözofageal reflü (GÖR), oral-motor disfaji, yutma problemleri ve reddedici beslenme davranışları olarak sıralanabilir. Bu problemlere bağlı gelişebilecek komplikasyonlar, yaşam kalitesini de olumsuz yönde etkilemektedir (9-13).

#### Beslenme Problemlerinin Sınıflandırılması

Serebral palsili çocuklarda görülen beslenme problemlerini temel olarak iki kategoriye ayırmak mümkündür: Yutma ile ilgili problemler ve özofageal problemler. Bunların alt grupları Tablo-1'de gösterilmektedir.

**Tablo 1:** Beslenme problemlerinin sınıflandırılması

Yutma ile ilgili problemler
Orofaringeal disfaji (oral-motor fonksiyon bozuklukları)
1. Yetersiz bolus formasyonu
2. Bozulmuş retrograd propulsiyon
3. Laringeal penetrasyon
Faringoözofageal diskinezi
<i>Özofageal problemler</i>
Gastroözofageal reflü
Özofageal dismotilite
1. Aperistalsis
2. Difüz özofageal spazm
3. Nonspesifik motor anomaliler

Tabloda belirtilen beslenme problemlerini, oral-motor koordinasyon, yutma ve özofageal işlevin fonksiyonel motor bozuklukları ana başlığı altında toplamak mümkündür. Sıvı ve/veya katı besinleri bolus formasyonu haline getirmede güçlükler ve yutma güçlükleri orofaringeal disfaji alt başlığı altında bulunmaktadır. Mevcut sınıflandırmaya oral-motor fonksiyon bozuklukları adı altında anılan, emme, çiğneme ve dil hareketi problemleri, yutma diskoordinasyonu (aspiras-

yonaya yol açan laringeal penetrasyon eşlik edebilir), ve faringoözofageal diskinezi de eklenebilir. Mide içeriğinin özofagusa ya da daha yukarılara geri akımı olarak tanımlanan gastroözofageal reflüye sıklıkla özofageal gecikmiş asit temizliği ve uzamış mide boşalma zamanları eşlik eder. GÖR, mide içeriğinin laringeal penetrasyonu, nazofaringeal ya da trakeal aspirasyonla kendini gösterebilir. Tabloda belirtilen diğer özofagus motilite bozuklukları sık görülmediği için ayrıntılı

olarak bahsedilmeyecektir.

Beslenme Prezentasyonu	Bozukluklarının	Klinik
---------------------------	-----------------	--------

Bir önceki sınıflamayla ortaya konan tanısall kategorilere paralel olarak, SP'li çocuklarda görülen beslenme bozukluklarını iki ana klinik grup altında toplamak mümkündür (Tablo-2).

İlk klinik kategori altında, majör motor disfonksiyon gösteren hastalar bulunur. Bu çocuklarda görülen nütisyonel eksiklikler zayıf oral-motor koordinasyon, yutma disfonksiyonu ve GÖR'e bağlı gelişir. Oral-motor ve yutma disfonksiyonuna bağlı tipik semptomlardan biri uzamış

beslenme zamanlarıyla birlikte yetersiz beslenmeye yol açan aşırı ağızdan dışarı taşırmadır. Yemek sırasında özellikle sıvı alımında öksürük ve tıkanma nöbetleri de oral-motor yetersizliklerin bir belirtisidir. Postprandial dönemde, gece ya da sabah uyandığında bu semptomların olması GÖR belirtisidir. Bebeklik ve erken çocukluk döneminde postprandial kusma GÖR'ün tipik semptomudur. Daha büyük çocuklarda beslenmeyle ilişkili iritabilite ve sternum arkasında ağrı dispepsi ya da reflü özofajit belirtisidir. Reflü en ağır formunda Sandifer sendromu şeklinde karşımıza çıkabilir.

**Tablo2:** Yutma bozukluklarının ve gastroözofageal reflünün klinik prezentasyonu

Oral-motor ve yutma fonksiyonu ile ilgili problemler
Beslenme sırasında boğulma, tıkanma
Ağızdan aşırı salya akması
Uzamış beslenme zamanları
Rekürren pnömoni
Malnütrisyon, büyüme/gelişme geriliği
<i>Gastroözofageal Reflü</i>
Rekürren kusma
Disfaji ve beslenme reddi
Apne
Rekürren pnömoni
Üst solunum yolu semptomları
Özofajit semptomları
Malnütrisyon, büyüme/gelişme geriliği

Beslenme bozuklukları ile ilgili komplikasyonlar sonrasında hastalarda yetersiz alım, aspirasyona (oral-motor disfonksiyon, GÖR) bağlı olarak büyüme-gelişme geriliği, özofajite bağlı üst gastrointestinal sistem kanaması ve özofageal striktür gelişebilir. Bu olgularda kanamaya bağlı demir eksikliği anemisi görülebilir. Mide içeriğinin mikroaspirasyonuna bağlı reaktif havayolu hastalıkları olabilir. Majör aspirasyonlara bağlı rekürren alt solunum yolu enfeksiyonları ve zaman zaman resüsitasyon gerektiren apneler gözlenebilir.

### Beslenme Bozukluklarının Tanı ve Sağaltımı

Serebral palsili çocuklarda beslenme bozuklukları, sıklıkla büyüme-gelişme gerilikleri ve komplikasyonlara bağlı problemlere yol açar. Erken değerlendirme, tanı ve nütisyonel destekle beslenmeye bağlı komplikasyonlardan kaçınılarak büyüme potansiyeli en iyi duruma getirilebilir. Yapılan çalışmalardan birinde primer nörolojik problemin başlangıcından itibaren ilk 6 ay içinde ek tüp beslemelere lineer büyüme cevabının son derece olumlu olduğu ortaya konmuştur (14). Ancak nütisyonel rehabilitasyonun sekiz yaşına

kadar geciktirildiği durumlarda lineer büyümenin beklenenin çok gerisinde kaldığı bildirilmektedir.

Serebral palsili çocuklarda malnütrisyon, erken dönemde başlayarak zaman içinde progresyon gösterir. Bu nedenle diyet ve nütrisyonel durumun değerlendirilmesi ilk yıl ayda bir, daha sonraki yıllarda ise en azından yılda iki kere yapılmalıdır. Bu değerlendirmelerde beslenme süreleri, beslenmeyle ilişkili semptomlar sorgulanmalıdır. Bir beslenme probleminden şüpheleniliyorsa tanıya yönelik araştırmalar hızla yapılarak tedaviye geçilmelidir. Doktor, diyetisyen, ebeveyn ve bakıcıların multidisipliner bir yaklaşımla birlikte hareket etmesi gereklidir.

#### **Nütrisyonel Durumun Klinik Değerlendirilmesi**

Genel olarak, malnütrisyonun ağırlığı nörogelişimsel durumla doğru orantılıdır. Çocukların beslenme durumlarını değerlendirmek için lineer büyüme, ve ağırlık kazancının kayıtlanması çok önemlidir. Ancak serebral palsili çocuklarda lineer büyüme standart teknikler kullanılarak gerçekleştirilemez. Diz boyu ya da tibia uzunluğunun segmental ölçümleri ile bu bilgiler elde edilebilir. Bunu dışında gene nütrisyonel durumun değerlendirilmesi için özellikle Amerika Birleşik Devletlerinde Ulusal Sağlık İstatistikleri Merkezinin (NCHS) belirlemiş olduğu formüllere göre elde edilen sonuçların normal popülasyon şemalarıyla karşılaştırılması da uygulanmaktadır. Nörogelişimsel bozukluklarda nütrisyonel değerlendirme ile akut ve kronik malnütrisyonun birbirinden ayrılması için Waterlow sınıflandırılması kullanılmaktadır. Bu sınıflandırmada hastalar, ölçülen malnütrisyon derecesine göre ayrılmaktadır (beklenen ağırlık ve boyun yüzdesi). Triseps ve subskapsüler deri kalınlığı ölçümleri vücut yağ oranının belirlenmesi, yapılan tedavilerin değerlendirilmesinde kullanılan bir diğer kriterdir. Beden kitle indeksinin (BMI: "body mass index") hesaplanması özellikle yutma ve beslenme problemi olan olguların gastrostomi tüpü sonrası gelişmelerini takip için, yanı sıra yatalak ancak yutma problemi olmayan hastaların değerlendirilmesinde kullanılmaktadır. Bütün bunlara ek olarak, kalsiyum, fosfor, D-vitamini ve tiroid fonksiyonları incelenmelidir.

#### **Beslenme bozukluklarının tanı ve tedavisinde algoritma**

Serebral palsili çocukların tanı ve tedavisinde kullanılan algoritmayı Tablo-3'de görebilirsiniz.

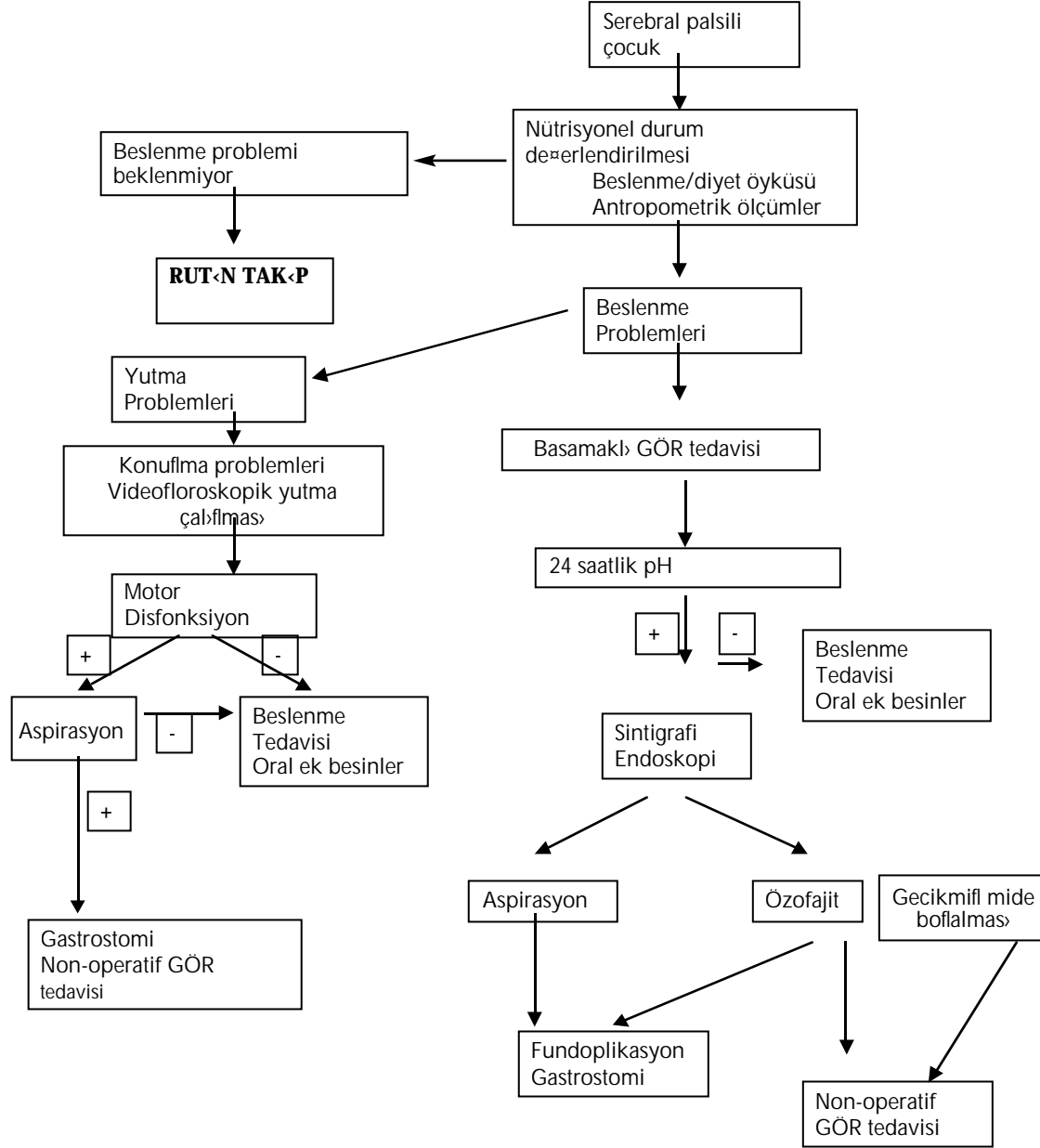
Yazının daha önceki bölümlerinde belirtildiği üzere ayrıntılı bir nütrisyonel değerlendirme yapıldıktan sonra, çocukta daha önce bahsedilen semptomlarla beslenme problemi olup olmadığına bakılır. Eğer semptom ve bulgular bir yutma disfonksiyonu olduğunu ortaya koyarsa, yandaş olarak konuşma güçlüğü olup olmadığı değerlendirilmelidir.

Yutmanın değerlendirilmesinde en çok kullanılan araçlardan birisi videofloroskopik yutma çalışmasıdır (VFSS). Bu çalışmayla katı ve sıvı gıdaların yutulması ayrı ayrı değerlendirilir. Yutma sırasında aspirasyon olup olmadığına bakılır. Serebral palsili çocuklarda farkedilmeyen sessiz aspirasyon da denilen durum söz konusu olabileceğinden bu çalışma özellikle önemlidir. Ek olarak özofageal peristaltizm ve özofageal temizlenme ile ilgili bilgi verir.

Eğer VFSS ile aspirasyon gösterildiyse mutlaka gastrostomi yapılmalıdır. Katı gıdalarda problemi olmayan ancak su gibi ince sıvıların alımı sırasında aspirasyonu olan olgularda, laringeal penetrasyon da uygun pozisyonla sağlanabiliyorsa daha koyu gıdalarla besleme gibi daha konservatif tedavi seçenekleri göz önünde bulundurulabilir.

Pek çok nörogelişimsel problemi olan çocukta olduğu gibi serebral palsili çocuklarda da gastro-özofageal reflü insidansı artmıştır. Reflüye bağlı komplikasyonlar gelişmiş, belirgin kusmaları olan olgularda tanı koymak için baryumlu özofagus-mide-duodenum grafisi çok kullanılan bir yöntem olmasına karşılık fizyolojik reflü ile patolojik reflüyü birbirinden ayırmada yetersiz olduğu için günümüzde pek tercih edilmemektedir. Ancak reflü komplikasyonu olarak gelişen özofagus darlığını net olarak gösterebilecek bir radyolojik görüntüleme yöntemidir. Tanı için sintigrafi de seçenekler arasındadır. GÖR'ü ortaya koymak için yapılan tetkikler arasında altın standart yöntem, 24 saatlik pH monitörizasyonudur. Bu tetkik ile patolojik reflü saptandığı takdirde bir sonraki aşama endoskopi olmalıdır. Endoskopide mukozal inflamasyonun görülmesi reflünün şiddetli olduğunun bir belirteçidir. Teknisyum 99m ile yapılacak sintigrafi bize hem mide boşalma zamanı hakkında bilgi verecek hem de akciğere aspirasyon olup olmadığını ortaya koyacaktır.



**Tablo 3:** Serebral palsili beslenme problemi olan çocuklar için tanı ve tedavi algoritması

### Beslenme problemlerinin tedavisi

Serebral palsili çocukların beslenme problemlerinin tedavisinde çocuk nörologlarının yanı sıra, pediatrik gastroenteroloji uzmanı, çocuk cerrahı, fizyoterapist, konuşma terapisti, psikolog, diyetisyen ve hemşireden oluşan bir ekibin işbirliği gereklidir.

Fiziksel rehabilitasyon sağaltımı, beden tonusu, postürü, oturma ve pozisyon kazandırma

yanı sıra el becerisi ve motor egzersizler, eşyaları yakalama egzersizleri uygulanması, kullanılan beslenme araçlarına hastanın ihtiyacına göre yeniden şekil verilmesi, ısı ve dokunma stimulyonlarının kullanılmasını kapsar.

Konuşma terapistine öğretilebileceği bazı manevralar ile çiğneme ve aspire etmeden yutma fonksiyonlarının gelişmesi öğretilir. Dudak ve dil hareketleri ile dilin güçlendirilerek ağızdan salya akması önlenilebileceği gibi, yutmanın

hazırlık fazı olan lokma oluşturulması ve lokmanın farenkse itilmesi sağlanabilir. Modifiye Valsalva manevraları ya da güçlü yutma egzersizleri farenksin kontraksiyonlarının gelişmesine yardımcı olur. Ayrıca sık yutma hareketleri ile gıdaların farenkste birikmesine engel olunması ve yutma sırasında hava yolunu kapamayı sağlayacak egzersizler hastanın etkin ve güvenli bir yutma fonksiyonu geliştirmesine yardımcı olacaktır. Yapılan tetkiklerle saptanan krikofarengal diskordansın tedavisi özofageal dilatasyon ile sağlanabilir. Tek seans yeterli olabilir de tekrarlayan seanslar gerekebilir.

### Beslenme Desteği

Serebral palsili çocuklarda optimal uzun süreli sağaltım beslenme ihtiyaçlarının doğru olarak ortaya konması ile sağlanabilir. Pratik uygulamada çocuğun enerji gereksinimi aşağıda belirtildiği şekilde hesaplanabilir:

100 Kcal/kg, ilk 10 kg için

50 Kcal/kg, ikinci 10 kg için

20Kcal/kg, 20 kg'ın üzerindeki her kg için

Özellikle yutma problemine bağlı olarak ciddi büyüme-gelişme geriliği bulunan, oral-motor diskoordinasyona bağlı çiğneme, yutma fonksiyonları belirgin olarak bozulmuş olan olgularda ağır malnütrisyona gelişmeden uygun bir beslenme programının başlatılması gereklidir.

Oral alamayan hastalarda beslenme amaçlı nazogastrik sondalar kullanılabilir. Ancak bu kısa süreli beslenme desteği için yeterlidir. Estetik olmayan görünüşleri, burunda yarattığı tahriş, hatta nazal kıkırdak dokusunda yaptığı tahribat, tekrarlayan aspirasyonlara yatkınlık sağlaması, tüpün kolay tıkanması, istem dışı yer değiştirmeler, hasta tarafından sürekli çıkartılabilir olması belirgin dezavantajlarıdır. Nazogastrik tüplerin süt çocuğu döneminden itibaren kullanılmaya başlanması küçük bebeklerde oral stimülasyonun olmaması sonucu emmenin çiğneme fonksiyonuna dönüşmesine engel olmaktadır.

Nazogastrik sonda ile beslemeye alternatif bir diğer yöntem ise gastrostomi açılarak çocuğun buradan beslenmesidir. Klasik olarak cerrahi girişimle gastrostomi açılması majör bir cerrahiye gerektirir. Bunun için alternatif tedavi seçenekleri ortaya atılmıştır. Bunlardan günümüzde en

popüler olanı perkütan endoskopik gastrostomidir (PEG). Endoskopiyle çok daha minimal invaziv olarak hastaya gastrostomi tüpü takılabilmektedir. Her ne kadar yatak başında yapılabileceği söylene de çocuk hastalar için genel anestezinin daha uygun olduğu kanısındayım. İşlemi kısaca özetleyecek olursak: genel anestezi ve tek doz profilaktik bir antibiyotikten sonra (ikinci jenerasyon sefalosporin), endoskoplara ağızdan girilir, genellikle distal özofagustan bir biyopsi forsepsi yardımıyla biyopsi yapıldıktan sonra mide ve duodenum gözlenir. Daha sonra endoskop mide içine çekilerek mide hava ile maksimum şekilde insuffle edilir. Böylelikle mide, karın duvarına iyice yakın konuma gelir. Mide korpus ile antrumun birleşim yeri belirlenerek endoskopun ucu karın duvarına doğru yönlendirilir, karın duvarında en fazla transilüminasyon görülen bu bölge işaretlenir. Karın duvarı asepsi-antisepsi kurallarına uygun olarak hazırlandıktan sonra işaretlenen bu bölgeden endoskop görüşü altında PEG setinin kalın iğnesi karın duvarı ve daha sonra midneyi geçecek şekilde yerleştirilir. Bu iğnenin içinde mideye iletilen kılavuz tel endoskopik yakalayıcı ile tutularak endoskoplara birlikte ağız içinden dışarı alınır. Karın duvarına, kılavuz telin girdiği bölgeye 0.5cm'lik bir kesi yapılır ve başta yerleştirilmiş olan kalın iğne çıkarılır. Gastrostomi tüpü kılavuz tele geçirilerek özofagustan aşağı çekilir ve mideden karın duvarı dışına alınır. Endoskoplara tekrar girilerek gastrostomi tüpünün iyi yerleşip yerleşmediği kontrol edilir. Daha sonra kateter karın duvarına tesbit edilir. Yirmidört saat sonra beslemeye başlanılabilir ve hastalar 48-72 saatte taburcu edilir. Peristomal enfeksiyon, peritonit, tüp tıkanması, tüp çıkması, periton içine kaçak, karşılaşılan komplikasyonlar arasında sayılabilir. Deneyimli bir ekip ve evde enteral nütrisyon ekibinin olması bu komplikasyonları en aza indirir.

Gastrostomi tüpü yerleştirilmesi için bir diğer yöntem laparoskopik gastrostomi butonu yerleştirilmesidir (15). "U" dikişi tekniği adı verilen bu işlemde göbekten 5 mm'lik bir kamera girdikten sonra gastrostomi butonunun yerleştirileceği bölgeye 5 mm'lik bir kesi yapılarak bir trokarla karın içine girilir. Bu trokardan içeri sokulan bir tutucu aracılığıyla mide, korpus ile antrumun birleşim yerinden tutularak karın duvarına doğru çekilir. Trokar insizyonunun kranial ve kaudalinden

geçilen iki adet dikişle mide karın duvarına asıldıktan sonra insizyondan kalın bir iğne ileletilerek mide içine girilir, sonra bir kılavuz tel bu iğne içinden gönderilir. Tel üzerinden dereceli dilatasyonlar yapılır ve daha sonra gastrostomi butonu yine kılavuz tel üzerinden mide içine yerleştirilir. Daha önce geçilmiş olan dikişlerle karın duvarına tespit sağlanır. Yirmidört saat sonra beslenmeye başlanan hastalar 48-72 saat içinde taburcu edilir. Laparoskopik gastrostomi butonu yerleştirmenin en belirgin avantajı şiddetli gastroözofageal reflü varsa aynı seansta laparoskopik olarak Nissen fundoplikasyonunun yapılabilmesidir. Komplikasyonları PEG'le benzerlik göstermektedir.

### Gastroözofageal reflü tedavisi

Serebral palsili çocuklarda sık görülen bir problem olduğu için gastroözofageal reflünün sağaltımına daha ayrıntılı değinilecektir. Tedavide son yıllarda olan değişiklikler nedeniyle basamaklı tedavi adı verilen yöntem son dönemlerde tercih edilmeye başlanmıştır. Ciddi oral-motor disfonksiyonu olmayan hafif ya da orta derecede reflüsü olan çocuklarda konservatif tedavi seçenekleri faydalıdır. Verilen gıdaların pürinç unu kullanılarak koyulaştırılması, sık aralıklarla ve az miktarda beslemenin etkili olduğu ortaya konmuştur. Hastanın postürü de çok önemlidir. Beslenme sırasında ve sonrasında hastanın en azından mide boşalana kadar dik pozisyonda tutulması da faydalıdır. Yüzü koyun yatırılan bebeklerde ani bebek ölümleri gelişmesi nedeniyle günümüzde yatış için önerilen erişkinlerde de tercih edilen sol yan yatırılıp başın yukarı kaldırılmasıdır.

Tercih edilen farmakoterapi ajanları üst gastrointestinal sistem motor fonksiyonlarını uyararak gastrointestinal geçişi hızlandırmaya, GÖR ve komplikasyonlarını önlemeye yöneliktir.

#### A. Prokinetik ajanlar

- Kolinerjik agonistler (Metoclopram)
- Dopamin antagonistleri (Domperidon)
- Makrolid antibiyotikler (Eritromisin)
- Somatostatin analogları (Octreotid)

#### B. Asit salımını önleyici ilaçlar

- H2 reseptör blokürleri
- Proton pompa inhibitörleri (PPI)

#### C. Antiasitler

D. Mukozal koruma sağlayan ajanlar (aljinik asit, PGE)

Hem H2 reseptör blokürleri hem de proton pompası inhibitörleri HCl sekresyonunu bloke ederek asite bağlı özofageal ve üst solunum yolları hasarlanmalarında tedavi edici ve iyileşmeyi hızlandırıcı etki göstermektedir. Sirkülasyonda artmış gastrin seviyelerinin trofik etkisiyle, alt özofagus sfinkter tonusunu artırmak gibi sekonder minör etkileri de vardır. Önerilen doz, bebekler için H2 reseptör blokürleri ile, 6-9mg/kg ranitidin, daha büyük çocuk ve adolesanlar için ise H2 reseptör blokürleri ya da proton pompası inhibitörleri ile, 1-2 mg/kg omeprazoldür (maksimum doz 20 mg). Çocukluk çağında proton pompası inhibitörleri kullanımına ilişkin klinik veriler henüz yeterli değildir ancak yapılan çalışmalarda H2 reseptör blokürlerine dirençli özofajitlerin tedavisinde PPI'lerin etkili olduğu ortaya konmuştur (16).

Prokinetik ajanlara ait tartışmalı durum halen devam etmektedir. Bu ajanların kullanımıyla 24 saatlik pH monitorizasyonunda asit reflü epizodlarının azaldığı saptanmış olmakla birlikte, konservatif yaklaşıma belirgin üstünlükleri gösterilememiştir. Kullanıldığı dönemlerde çok etkili olduğu saptanmış olmasına rağmen yan etkileri nedeniyle sisaprid piyasadan kaldırılmıştır.

Domperidon ve eritromisin de reflü tedavisinde kullanılmaktadır ancak etkinlikleri henüz tam olarak ortaya konmuş değildir. Özellikle mide boşalmasının geciktiği durumlarda eritromisinin daha etkili olduğu bildirilmektedir (17).

### Gastroözofageal reflünün cerrahi sağaltımı

Pek çok nörolojik problemlili çocukta olduğu gibi serebral palsili çocuklarda da GÖR, non-operatif tedaviye dirençlidir. Proton pompası inhibitörlerinin kullanıma girmesi bu konuya olumlu katkılar sağlayacak gibi görünse de henüz yeterli veri elde edilememiştir. Gastrostomi tüpünün yerleştirilmesinin de GÖR'e neden olduğu düşünülecek olursa, başlangıçta gastrostomi yerleştirilecek çocuklara profilaktik fundoplikasyon önerilirken artık bu görüş ortadan kalkmıştır (18).

Nörolojik problemi olan çocuklarda, fundo-

plikasyon %20 olguda reflüyü engelleyememektedir, %0.9–3 arasında görülen operatif mortalite, %26-59 arasında görülen postoperatif komplikasyon oranları gerek ebeveynlerin gerek hekimlerin gözünü korkutmaktadır (19, 20). Bu nedenle endikasyonlar iyi belirlenmelidir. Yazıdaki algoritmada da belirtildiği gibi, GÖR'e bağlı ağır komplikasyonların olması cerrahi endikasyondur. Günümüzde laparoskopik olarak yapılan fundoplikasyonlarda açık ameliyatlarda görülen yüksek komplikasyon oranları çok belirgin olarak düşmüştür (21). Ortalama hastanede kalış süresinin de 48 saat olduğu düşünülecek olursa bu yöntem, GÖR'lü serebral palsili çocukların tedavisinde de altın standartı yakalayacak gibi gözükmektedir. Beş trokar tekniği ile yapılan bu minimal invaziv cerrahi girişimde ortalama ameliyat süresi deneyimli ekiplerle bir saatin altına düşmüştür. Bazı serilerde laparoskopik yapılan fundoplikasyonlarda açılma oranının açık yapılan olgulara göre daha fazla olduğu bildirilse

de deneyimli ellerde bu oran çok daha düşüktür (21).

Laparoskopideki bu gelişmelerle sağlanan olumlu sonuçlara rağmen daha da az invaziv sağaltım metodları üzerine çalışmalar devam etmektedir. Amerika Birleşik Devletleri FDA onaylı iki yeni endoskopik yöntem henüz çocuklarda çok fazla uygulama alanı bulamamış olsa da geleceğe yönelik olarak ümit vermektedir. Bunlardan birincisi endoskopik plikasyon denilen alt özofageal sfinkter etrafında transmural sütürler koymayı sağlayan bir yöntemdir. FDA onaylı olmasına rağmen klinik sonuçları henüz yeteri kadar tatminkar değildir. Bir diğer yöntem ise Stretta işlemi adı verilen, alt özofagus bölgesi ve kardiyada termal hasarlanma yapmaya yönelik radyofrekans enerji kullanımınıdır. Erken dönem sonuçları iyi olmakla beraber henüz bu yöntem için de uzun dönem klinik veriler yeterli değildir (22).

**KAYNAKLAR**

1. Del-Giudice E. Cerebral palsy and gut functions. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition* 1997; 25: 22-3
2. Bhushan V, Paneth N, Kiely JL. Impact of improved survival of very low birth weight infants on recent secular trends in the prevalence of cerebral palsy. *Pediatrics* 1993; 91: 1094-100
3. Crichton JU, Mackinnon M, White CP. The life-expectancy of persons with cerebral palsy. *Developmental Medicine & Child Neurology* 1995; 37 : 567-76
4. Dahl M, Thommessen M, Rasmussen M ve ark. Feeding and nutritional characteristics in children with moderate or severe cerebral palsy. *Acta Paediatrica* 1996; 6 : 697-701
5. Gisel EG, Birnbaum R, Schwartz S. Feeding impairments in children: Diagnosis and affective intervention. *International Journal of Orofacial Myology* 1998; 24 :27-33
6. Reilly S, Skuse D, Poblete X. Prevalence of feeding problems and oral motor dysfunction in children with cerebral palsy: A community survey. *Journal of Pediatrics* 1996; 6: 877-82
7. Stallings VA, Zemel BS, Davies JC ve ark. Energy expenditure of children and adolescents with severe disabilities: A cerebral palsy model. *American Journal of Clinical Nutrition* 1996; 4: 627-34
8. Johnson CB, Deitz JC. Time use of mothers with preschool children: a pilot study. *American Journal of Occupational Therapy* 1985; 39 :578-83
9. Rempel GR, Colwell CO, Nelson RP. Growth in children with cerebral palsy fed via gastrostomy. *Pediatrics* 1988; 82 : 857-62
10. Burklow KA, Phelps AN, Schultz JR ve ark. Classifying complex pediatric feeding disorders. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition* 1998; 27 : 143-47
11. Rogers B, Arvedson J, Buck G ve ark. Characteristics of dysphagia in children with cerebral palsy. *Dysphagia* 1994; 9 : 69-73
12. Sullivan PB, Lambert B, Rose M ve ark. Prevalence and severity of feeding and nutritional problems in children with neurological impairments. *Oxford Feeding Study. Developmental Medicine & Child Neurology* 2000; 42 : 674-80
13. Waterman ET, Koltai PJ, Downey JC ve ark. Swallowing disorders in a population of children with cerebral palsy. *International Journal of Pediatric Otolaryngology* 1992 ; 24 : 63-71
14. Sanders KD, Cox K, Cannon R ve ark. Growth response to enteral feeding by children with cerebral palsy. *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition* 1990 ; 14 : 23-26
15. Rothenberg S, Bealer JF, Chang JH. Primary laparoscopic placement of gastrostomy buttons for feeding tubes. A safer and simpler technique. *Surgical Endoscopy* 1999;13: 995-7
16. Hassal E, Israel D, Shepherd R ve ark. Omeprazole for treatment of chronic erosive esophagitis in children: A multicenter study of efficacy, safety, tolerability, and dose requirements. *Journal of Pediatrics* 2000 ; 137: 800-7
17. Oei J, Lui K. A placebo-controlled trial of low-dose erythromycin to promote feed tolerance in preterm infants. *Acta Paediatrica* 2001; 90: 904-8
18. Sullivan PB. Gastrostomy feeding in disabled child: when is antireflux procedure required? *Arch Dis Child* 1999; 81 : 463-4
19. Dedinsky GK, Vane DW, Black T ve ark. Complications and reoperation after Nissen fundoplication in childhood. *American Journal of Surgery* 1987; 153: 177-83
20. Spitz L, Roth K, Kiely EM ve ark. Operation for gastroesophageal reflux associated with severe mental retardation. *Arch Dis Child* 1993; 68 : 347-51
21. Rothenberg S. Experience with 220 consecutive laparoscopic Nissen funduplications in infants and children. *Journal of Pediatric Surgery* 1998; 33: 274-78
22. Galmiche JP, Des Varannes SB. Endoluminal therapies for gastro-oesophageal reflux disease. *The Lancet* 2003; 361: 1119-20.

# GRANÜLER HÜCRELİ DEV AMELOBLASTOMA

Bige Sayın\* ❖ Gülşah Kabaçam\* ❖ Nilgün Yıldırım\* ❖ Özgen Güler\*

Doğan Dede\*

## ÖZET

Ameloblastom çeşitli gelişim aşamalarındaki enamel organ ve fibröz stromalı epitelden gelişen odontojenik bir neoplazidir. Ameloblastom maksilla ve mandibuladaki tümörlerin %1'ini ve odontojenik kaynaklı tümörlerin %11'ini oluşturur. Genellikle benignidir. Ortalama 20-50 yaşları arasında siktir. Cinsiyet ve ırk ayrımı göstermez. %80 mandibulada, %20 maksillada görülür. En sık molar diş komşuluğu ile ramustan gelişir.

**Anahtar Kelimeler:** Ameloblastom, Direk Grafi, Bilgisayarlı Tomografi

## SUMMARY

### Granular Cell Giant Ameloblastoma

Ameloblastoma is a tumor of odontogenic type, arising from the epithelium with fibrous stroma and enamel organ in different steps of evolution. Ameloblastoma represents 1 % of maxillary and mandibulary tumors and 11 % of odontogenic tumors. It is usually benign. The age is most often between 20-50 years of age. There is no difference in prevalence between men and women and among different races. 80 % of ameloblastoma is localized in mandibula and 20 % in maxilla. The molar-ramus region is the most frequent site of involvement.

**Key Words:** Ameloblastoma, X-ray, Computed Tomography

Ameloblastom çeşitli gelişim aşamalarındaki enamel organ ve fibröz stromalı epitelden gelişen odontojenik bir neoplazidir. Sıklıkla 20-50 yaşları arasında görülür. Genellikle benign seyirlidir. Aşağıda 10 seneden beri çenenin sol yarısında giderek büyüme gösteren şişlik şikayeti ile hastanemize başvuran 53 yaşındaki kadın hasta bilgisayarlı tomografi eşliğinde sunulmaktadır.

## OLGU

53 yaşında kadın hasta, çene sol yarısında şişlik şikayeti ile hastanemize başvurdu. Şişlik 10 sene önce hafif ağrılı şekilde başlamış ve giderek büyüme göstermiş. Zaman zaman ağızdan kan gelme şikayeti de olan hasta, bu şikayetler için daha önce hiç doktora başvurmamış ve herhangi bir tedavi görmemiş.

Hastanın fizik muayenesinde yüzün sol yarısında, zigomatik kemik medialinden submandibular bölgeye kadar uzanan, mandibula

ramusunu içine alan ve ağız tabanını kaplayan, lobüle konturlu, sert kıvamda kitle palpe edildi. Oral muayenede kitlenin maksilla ve mandibula sol kesiminde gingivayı ekspanse ettiği, dili sağa doğru itip oral kavitenin sol yarısını doldurduğu görüldü. Kitle üzerinde ciltte hiperemi veya ülserasyon izlenmedi. Çene hareketlerinde kısıtlılık mevcuttu. Patolojik boyutta servikal lenfadenopati saptanmadı. Diğer fizik muayene bulguları normaldi.

Konvansiyonel radyografide solda mandibula korpusu, ramusu, kondilar ve koronoid proses ile maksilla alveolar kesimini içine alarak ekspansiyon ve destrüksiyona yol açan, kemiksi yapıda multiseptasyonlar içeren, hafif lobüle konturlu, miks dansitede kitle saptandı. Trakea hava sütununda sağa doğru yer değiştirme izlendi (Şekil 1,2).

Bilgisayarlı tomografide (BT), mandibula sol ramus ve korpusunu, maksilla alveolar kesimini

\* Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Radyoloji Bölümü Dr.

\*\* 2004 Radyoloji Kongresi'nde poster olarak kabul edilmiştir.

ekspansiyon ederek kortikal kemikte destrüksiyona yol açan, multipl kemiksi septasyonlar içeren, periferinde heterojen kontrastlanma gösteren solid komponenti bulunan, multikistik özellikte kitle saptandı (Şekil 3,4). Solda infratemporal fossadan toraks girimi düzeyine kadar devam eden ve yaklaşık 13x12x26 cm boyutlarında ölçülen dev kitlenin, ağız tabanını doldurduğu, dil kaslarını, farenks, larenks, trakea ve vasküler yapıları sağa doğru deplase ederek basıladığı görüldü.

Cerrahi tedavide hastaya sol hemimandibulektomi yapıldı. Patoloji sonucu kitle granüler hücre formasyonu gösteren ameloblastoma olarak geldi.

### TARTIŞMA

Ameloblastomalar yavaş büyüyen, kemikte lokal invazyon, ekspansiyon ve destrüksiyon yapmaya eğilimli, rekürrens oranı yüksek tümörlerdir (1,2). En sık semptom yavaş büyüyen ağrısız şişliktir. Daha az sıklıkta dental malokluzyon, ağrı, parestezi veya anestezi görülebilir (3). Tümör enfekte olmadığı sürece nadiren ağrılıdır ve sinir tutulumu olmadığı sürece nadiren semptom verir. Enfekte vakalarda perforasyon ve fistül gelişmesine bağlı akut semptomlar olabilir.

Intraosseöz (solid veya multikistik), iyi sınırlı unikistik ve nadir olan ekstraosseöz (periferal) tip olmak üzere üç tipi tanımlanmıştır (1,2,4).

Tümör unikistik veya multikistik olabilir. Unikistik tümör genellikle 20-30 yaşta ve daha çok mandibular molar bölgede, multikistik tümör ise 3.-7. dekadlar arasında ve maksilla ile mandibulada eşit sıklıkta görülür.

Histolojik olarak pleksiform, folliküler veya miks patternde olabilir. Daha nadir görülen akanatomatöz, keratinize, granüler hücreli, bazal hücreli, "clear cell" olmak üzere birçok histolojik tipi bildirilmiştir. Granüler hücreli ameloblastom neoplastik hücrelerin granüler transformasyon gösterdiği nadir bir ameloblastom çeşididir. Sitoplazmaları bol lizozom içerir.

%33 vakada eksizyon sonrası rekürrens görülür. Tümör birçok rezeksiyon ve rekürrensten sonra klinik olarak daha agresif hale gelebilir, masif lokal destrüksiyon ve metastaza yol açabilir (5). Benign olarak kabul edilmekle birlikte metastaz gösteren ameloblastoma malign ameloblastoma olarak adlandırılmaktadır (2,5,6). Metastatik yayılım insidansı %1-4.5 olarak bildirilmektedir

(2). Nadir olmakla beraber akciğer, plevra, dalak, böbrek, kalp, kafatası, vertebra, beyin, ve lenf nodlarına metastaz bildirilmiştir (2). Diğer yandan metastaz olsun veya olmasın yüksek evreli lezyonlar da olabilir (ameloblastik karsinoma).

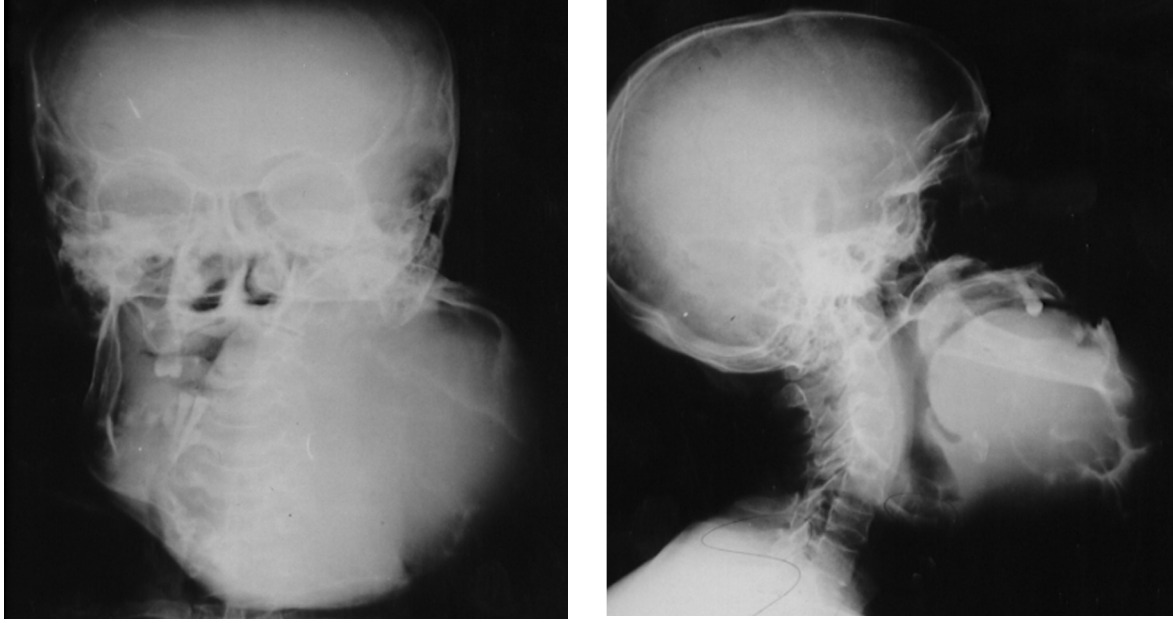
Ameloblastomun direk grafi bulguları tümörün tipine göre değişkenlik gösterir. Kistik ya da solid yapıda, uniloküler veya multiloküler görünümde ekspansiyon lezyon olarak izlenebilirler. Periferal sınırı keskin ve dalgalıdır. Dış köklerinde rezorbsiyon ya da deviasyon bulunabilir. Konvansiyonel radyografi lezyonun net sınırlarının ve uzanımlarının belirlenmesinde, özellikle yumuşak doku invazyonunun gösterilmesinde yetersizdir (7).

Çenenin kist veya kistik lezyonları, örneğin odontojenik keratokist, primordiyal kist, dentijiröz kist, rezidual kist, anevrizmal kemik kisti ve odontojenik miksom, direk grafilerde ekspansiyon ve litik lezyonlar olarak izlenirler. Bu nedenle ameloblastomun ayırıcı tanısında düşünülmelidirler (1).

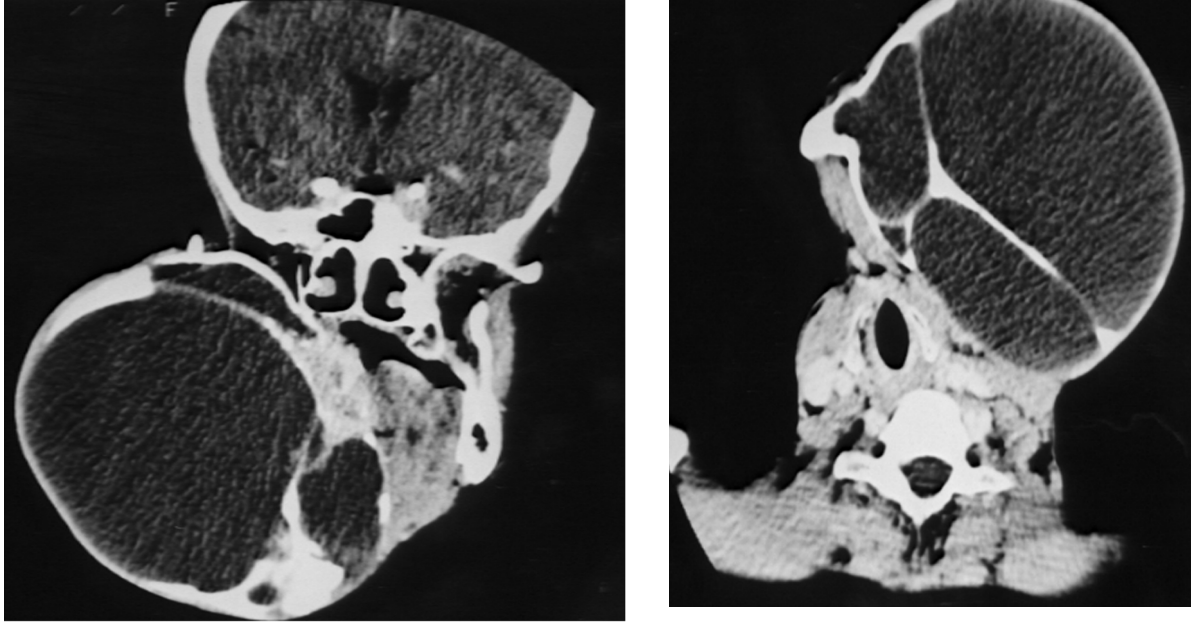
Sunulan olgu ameloblastomun tanısında ve tedavinin planlanmasında konvansiyonel radyografiye kıyasla BT'nin önemini ortaya koymaktadır. BT lezyonun unikistik ya da multikistik yapısını net olarak gösterir. Bu özellik önemlidir çünkü, biyolojik davranış olarak, unikistik ameloblastomun multikistik olandan daha az agresif olduğu düşünülmektedir (2).

BT'de multiseptalı yumuşak doku kitlesi olarak tanımlanırlar. BT ile tümörün ekspansiyon karakteri, iç ve dış mandibular korteksin korunup korunmadığı, kitlenin infratemporal fossaya, ağız tabanı ve komşu yumuşak dokulara uzanımı, maksiller antrumun posterolateral duvarı ile ilişkisi iyi değerlendirilir (1,2,7). Bu özelliklerin belirlenmesinde BT konvansiyonel radyografiye üstündür ve bu da tedavinin belirlenmesinde temeldir.

Parsiyel volüm etkisi, metalik dış artefaktı, limitli kesit alma olanağı nedeniyle BT'nin tanıda sınırlamaları olabilir. MR ise kemik iliği ve korteksi incelemede ve tümör invazyonunu değerlendirmede BT'ye üstündür.



**Şekil 1,2 :** Konvansiyonel grafide; mandibula korusu, ramusu, kondilar ve koronoid prosesi ile maksilla alveolar kesimini içine alarak ekspansiyon ve destrüksiyona yol açan, kemiksi yapıda multiseptasyonlar içeren, miks dansitede kitle izleniyor. Trakea hava sütununda sağa doğru yer değıştirme görölüyor.



**Şekil 3,4 :** Bilgisayarlı tomografide mandibula sol ramus ve korusunu, maksilla alveolar kesimini ekspanse ederek kortikal kemikte destrüksiyona yol açan, multipl kemiksi septasyonlar içeren, periferinde heterojen kontrastlanma gösteren solid komponenti bulunan, multikistik özellikte kitle izleniyor.



Yavaş büyüyen bir tümör olmasına rağmen yetersiz tedavi, rekürrens oranının yüksek olması ile sonuçlanır. Tümörün klinikopatolojik formu bunu en çok belirleyen faktördür. Foliküler ameloblastom pleksiform ameloblastomdan, multistik veya solid form ise unistik formdan daha fazla rekürrens gösterir.

Operasyonun planlanmasında tümörün kistik ya da solid olmasına göre klinik subtipi, lezyonun uzanımları ve yumuşak doku tutulumu dikkate alınır (3). Önceleri unistik lezyonların

tedavisinde eksizyon ve küretaj uygulanmakta iken, rekürrens oranları yüksek olduğu için artık tedavide geniş cerrahi eksizyon ve kemik grefti konulması tercih edilmektedir. Mandibula ramusundaki büyük lezyonların yaklaşımı tümörün komşu yumuşak dokuya ve infratemporal fossaya uzanımı nedeniyle özellikle güçtür ve yetersiz tedavide rekürrens oranı yüksektir. BT tümörün kesin uzanımlarının saptanmasında ve yeterli cerrahi tedavinin belirlenmesinde kullanılmaktadır.

**KAYNAKLAR**

1. Cihangirođlu M., Akfırat M., Yıldırım H. CT and MRI findings of ameloblastoma in two cases. *Neuroradiology* 2002; 44: 434-437
2. Miyamoto CT, Brady LW, Markoe A ve ark. Ameloblastoma of the Jaw. *Am J Clin Oncol* 1991; 14: 225-230
3. Becelli R, Carboni A, Cerulli G ve ark. Mandibular Ameloblastoma: Analysis of Surgical Treatment Carried Out in 60 Patients Between 1977 and 1998. *The Journal of Craniofacial Surgery*. 2003; 13: 395-400
4. Han M, Chang K, Lee C ve ark. Cystic Expansile Masses of the Maxilla: Differential Diagnosis with CT and MR. *AJNR Am J Neuroradiol* 1995; 16:333-338
5. Weissman J, Snyderman C, Yousem S ve ark. Ameloblastoma of the Maxilla: CT and MR Appearance. *AJNR* 1993; 14:223-226
6. Hertzanu Y, Mendelsohn D, Cohen M Computed Tomography of Mandibular Ameloblastoma. *Journal of Computer Assisted Tomography* 1984; 8: 220-223
7. Cohen M, Hertzanu Y, Mendelsohn D Computed Tomography in the Diagnosis and Treatment of Mandibular Ameloblastoma. *J Oral Maxillofac Surg* 1985; 43:796-801

# TİBİAL PRİMER MALİGN LENFOMA: DİREKT GRAFİ VE MRG BULGULARI

S. Eser Şanverdi\* ❖ Selçuk Parlak\* ❖ Melike Bircan Görür\* Yakup E. Aksoy\*

## ÖZET

Kemiğin primer malign lenfoması sıklıkla ileri yaşta görülen, nadir bir patolojidir. Bu olgu bildirisinde direkt grafi incelemesinde sağ tibia proksimal \_ kesiminde "güve yeniği" görünümüne yol açan, yer yer kortikal inceltme ve düzensizlik içeren, bu düzeylerde lineer periost reaksiyonunun eşlik ettiği primer malign lenfoma olgusunun sunulması amaçlandı. Olgunun kontrastsız MRG incelemesinde ise tanımlanan lokalizasyonda kemik iliğini diffüz olarak infiltre eden, düzensiz konturlu, içinde yer yer normal kemik parçacıklarının izlendiği, süperiorda tibial platodan başlayan ve inferiorda sınırları normal kemik iliğinden net olarak ayrılabilen, T1A görüntülerde hipointens, T2A görüntülerde hiperintens sinyal özelliğinde heterojen lezyon gözlemlendi .

**Anahtar Kelimeler:** Lenfoma, Kemiğin Primer Lenfoması, Kemik

## SUMMARY

### Case Report: Primary Malignant Lymphoma of Tibia; Plain Film and MRI Findings

Primary malignant lymphoma of bone is a rare entity that usually affects elderly people. In this report we aimed to describe a case who had an upper right tibial lesion characterized with "moth-eaten" appearance with linear periosteal reaction, cortical thinning and irregularity on plain films. Additionally, the lesion was hypointense on T1W and hyperintense on T2W images infiltrating the whole medullary cavity, sharply delineated from the normal bone marrow, including normal bone particles within and heterogenous on unenhanced MRI.

**Key Words:** Bone, Lymphoma, Primary Bone Lymphoma

Kemiğin primer malign lenfoması tüm primer kemik tümörlerinin % 3-7'sini oluşturan oldukça nadir bir patolojidir (1,2). Tüm ektranodal non-Hodgkin lenfomaların yaklaşık % 3-15'ini meydana getirir (1) ve çoğu B hücre kökenlidir (2). Başka organ tutulumu olmaksızın tek kemik lezyonu saptanan olgularda primer kemik lenfoması tanısı koymak kolaydır. Ancak ilerlemiş olgularda patolojinin primer kemikten kaynaklandığının ya da kemiğin invaze olduğunun ayırımını yapmak imkansız olabilir (3).

Bu olgu bildirisinde genç yaşta ortaya çıkan, eşlik eden yumuşak doku komponenti bulunmayan, soliter kemik lezyonu olan ve kemik dışı tutulum saptanmayan tibial primer malign lenfoma olgusu direkt grafi ve manyetik rezonans görüntüleme (MRG) bulguları ile birlikte sunulmaktadır.

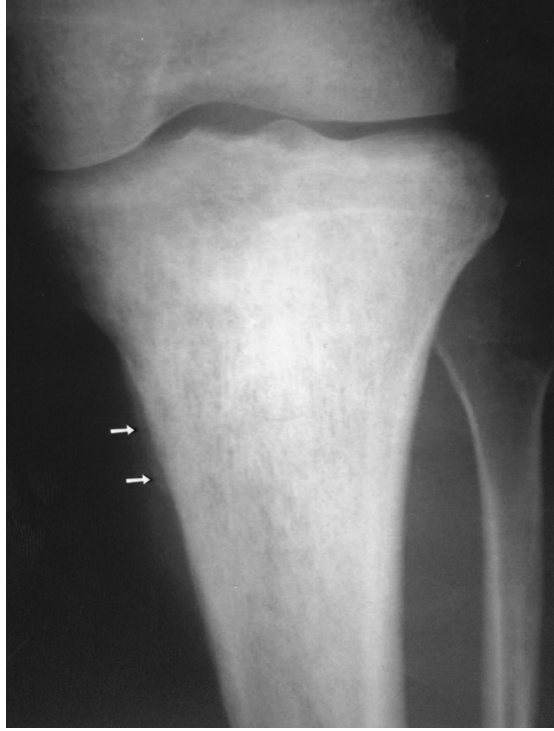
## OLGU SUNUMU

18 yaşında, sağ bacak üst kesiminde şişlik ve ağrı şikayeti ile hastanemize başvuran erkek olgunun yapılan fizik muayenesinde, sağ tibia proksimal kesiminde palpasyonla hassasiyet dışında bulgu saptanmadı. Tam kan sayımı parametreleri normal olan hastanın, serum LDH düzeyi yüksek bulundu.

Olgunun sağ tibia 2 yönlü direkt grafisinde tibia plato düzeyinden başlayarak, proksimal epifiz, metafiz ve 1/2 diafiz kesiminde yama tarzında litik ve sklerotik alanlar, yer yer kortikal inceltme ve düzensizlik, trabekülasyonda artış ile bu düzeylerde yer yer lineer periost reaksiyonu saptandı ( Şekil-1a/b).

\* Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Radyoloji Bölümü

\*\* Bu olgu sunumu 25. Ulusal Radyoloji Kongresi'nde poster bildirisi olarak sunulmak üzere kabul edilmiştir.



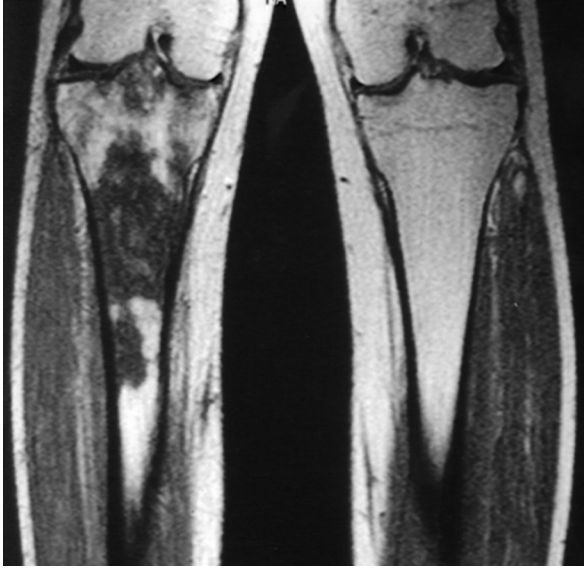
**Şekil -1a:** Sağ tibia anteroposterior direkt grafisinde proksimal epifiz, metafiz ve diafizinde litik-sklerotik alanlar, medial kenarı komşuluğunda lineer periost reaksiyonu (ok)



**Şekil -1b:** Sağ tibia lateral direkt grafisinde anteriorda belirgin olmak üzere kortikal incelme ve yaygın litik-sklerotik alanlar (güve yeniği görünümü)

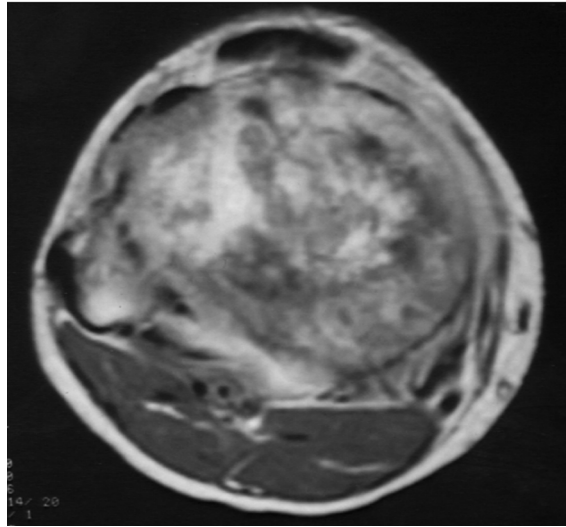
IV gadolinyum öncesi T1 ağırlıklı ve yağ baskılı T2 ağırlıklı koronal ve aksiyel MRG incelemelerinde ise; sağ tibia proksimal metafizo-diafizer kesiminde kemik iliğini diffüz olarak infiltrate eden, düzensiz konturlu, içinde yer yer normal kemik parçacıklarının izlendiği süperiorda tibial platoya kadar uzanarak tibial platoyu tamamen infiltrate eden ve inferiorda sınırları normal kemik iliğinden net olarak ayırt edilen, T1 ağırlıklı

görüntülerde hipointens (Şekil -2a), T2 ağırlıklı görüntülerde hiperintens (Şekil -2b) sinyal özelliğinde heterojen lezyon izlendi. Eşlik eden yumuşak doku komponenti ve sağ diz eklem aralığına uzanım, eklem aralığında effüzyon gözlenmedi. İv gadolinyum sonrası elde olunan T1 ağırlıklı görüntülerde tariflenen lezyonun minimal ve heterojen kontrastlanma gösterdiği saptandı (Şekil -2c).



**Şekil -2a:** IV Gd öncesi elde edilen T1 ağırlıklı koronal MRG kesitinde sağ tibia proksimal epifiz, metafiz ve diafizinde sınırları net olmayan hipointens lezyon ve medial kesimde kortekste düzensizlik

**Şekil -2b:** T2 ağırlıklı-yağ baskılı koronal MRG kesitinde sağ tibia'daki lezyonun hiperintens görünümü



**Şekil-2c:** IV gadolinyum sonrası tibia plato düzeyinden geçen T1 ağırlıklı aksiyel MRG kesitinde lezyonda minimal-heterojen kontrast tutulumu

Gadolinium-67 (67Ga) ile yapılan tüm vücut kemik sintigrafisi sonucu sağ diz eklemi ve sağ tibia 1/2 proksimal kesiminde aktivite artışı izlendi.

Lezyondan tanısal amaçlı alınan kesici iğne biyopsisi örneğinin histolojik incelemesi büyük hücre hakimiyeti gösteren agresif tip non-Hodgkin lenfoma olarak rapor edildi. Yapılan immünohistokimyasal analiz sonucunda tümör hücrelerinin B hücre yüzey antijeni olan CD45 pozitif olduğu bildirildi.

Sağ tibia proksimalinde radyolojik bulguları eşliğinde tariflenen lezyon dışında başka bir patoloji saptanmaması üzerine olgu evre-1 primer malign lenfoma olgusu olarak kabul edilip lokal radyoterapi ve 6 kür kemoterapi uygulandıktan sonra rutin takibe alındı.

#### TARTIŞMA

Kemiğin primer lenfomasının gerçek insidansını saptamak oldukça güçtür. Çünkü özellikle ilerlemiş olgularda var olan lenfomanın yayılımı sonucu da kemiklerde tutulum gözlenebilir (3). Dünya Sağlık Örgütü'ne göre primer kemik lenfoması; semptomların ortaya çıkışından itibaren 6 ay içinde kemik ve kemik dışı tutulum alanlarının olmadığı soliter kemik lezyonu olarak tanımlanır (4).

Semptomların ortaya çıkış insidansı 5. ve 6. dekadlarda pik yapmakta olup (ortalama yaş:44), literatürde 1.3-1.8/1 oranında erkek predominansı bildirilmiştir (5-7). Bizim olgumuz ise literatürde bildirilen sık görülme yaş aralığına göre oldukça gençti.

Sıklıkla ileri yaşta lokalize kemik ağrısı, şişlik, patolojik fraktür ve nadiren kitle lezyonu olarak karşımıza çıkar . Olgumuzun başvuru şikayetleri ise sağ dizde şişlik ve ağrıydı. Hastalık genellikle uzun kemikleri tutar; kemiğin tüm bölgeleri tutulabilir, ancak santral tutulum yaygındır (8). Metafiz kemik iliği dağılımına bağlı olarak öncelikle etkilenen bölgedir . Bizim olgumuzda da literatür bilgisi ile uyumlu olarak uzun kemiklerden tibia ve tibianın proksimal metafizodiazifer kesimi hastalıktan etkilenen bölgedir.

Radyografik değişiklikler litik (%70), sklerotik ve "güve yeniği" görünümüne yol açan litik-sklerotik (%28) alanları içerir. Olgumuzun iki yönlü sağ tibia direkt grafisinde lezyon "güve yeniği" görünümü olarak adlandırılan litik-

sklerotik alanlar şeklinde izlenmekteydi. "Güve yeniği" görünümü malign hücre infiltrasyonuna sekonder oluşan litik alanları temsil eden radyolüsen bölgeler ile, reaktif yeni kemik oluşumu alanlarını temsil eden radyopak bölgelere bağlı olarak ortaya çıkar.

Lezyona eşlik eden periost reaksiyonu ve yumuşak doku kitlesi görülebilir (7). Mulligan ve arkadaşları; primer kemik lenfomasının radyolojik görüntülemesini konu alan çalışmada % 52 olguda agresif, % 32 olguda ise solid, tek tabakalı periost reaksiyonu gördüklerini bildirmiştir. Tek tabakalı periost reaksiyonunun diğer bir çok kemik tümöründe nadir, primer kemik lenfomasında ise görece sık olması nedeni ile bu durumun tümöral büyüme ve yayılım paterni ile ilgili olabileceğini belirtmişlerdir (7). Bizim olgumuzun direkt grafisinde de özellikle tibia medial kesiminde lineer periost reaksiyonu gözlenmekteydi.

Kemik korteksinin destrüksiyonu, lezyonun yumuşak doku komponentinin ortaya çıkmasında ve periost reaksiyonunun meydana gelmesinde etkilidir (7). Ancak olgumuzda eşlik eden yumuşak doku komponenti bulunmaması, belirgin kortikal destrüksiyon saptanmaması ile uyumlu olarak düşünüldü. Bununla birlikte Dürr ve arkadaşları direkt grafilerde kemik tutulumu minimal iken ya da kemik tutulumu olmaksızın dahi büyük yumuşak doku kitleleri saptanabileceğini bildirmişlerdir (4).

Eklem tutulumu direkt invazyon ya da sinoviyal reaksiyona bağlı olarak ortaya çıkmaktadır (2). Olgumuzda eklem tutulumu saptanmadı. Bu durumun eklem tutulumu mekanizmalarından direkt invazyon esas alınacak olursa; olgumuzda belirgin kortikal destrüksiyon bulunmaması ile ilgili olabileceği düşünüldü.

Yumuşak doku komponentinin ve kemik iliği tutulumunun değerlendirilmesinde MRG önemli rol oynar (4). Lezyon T1 ağırlıklı görüntülerde sıklıkla hipointens olarak izlenir. T2 ağırlıklı görüntülerde ise oldukça değişken sinyal özelliği göstermekle birlikte, genellikle heterojen hiperintens görünüm saptanır . Bizim olgumuzun sağ kruris MR incelemesinde sağ tibiada tanımlanan lezyon literatürde belirtilen ile uyumlu olarak T1A serilerde hipointens, T2A serilerde ise hiperintens sinyal özelliğindedir. İv kontrast madde verildik-

ten sonra elde edilen T1 ağırlıklı görüntüler lezyonun kontrast tutulumunun değerlendirilmesini sağlar. Olgumuzda saptanan lezyon postkontrast T1A serilerde minimal ve heterojen kontrast tutulumu göstermekteydi.

Gadolinium-67 ile yapılan kemik sintigrafisi özellikle yumuşak doku tutulumu olan olgularda faydalı olabilir, ancak kemik lezyonları için Teknesyum-99m (99mTc) ile yapılan sintigrafiye üstünlüğü gösterilmemiştir (9). 99mTc işaretli mikrokolloid ile yapılan kemik iliği sintigrafisini takiben MRG eşliğinde yapılan kemik iliği biyopsisinin, yalnız biyopsiye oranla daha hassas olduğu ispatlanmıştır (10).

Patolojik olarak lenfoma tanısı koymak, lezyonun mikst hücre yapısından dolayı zordur. Ancak trabeküler yıkım yapmadan kemiği tutan tümörlerde malign lenfoma olasılığı yüksektir. İmmünohistokimyasal araştırmalar ile hücre tipi belirlenebilir (7).

Ayırıcı tanıda kemiğin tüm yuvarlak hücreli lezyonları yer almakla birlikte, en önemlisi Ewing sarkomu ile ayırımının yapılmasıdır.

Tedavi; radyoterapi, kemoterapi ve cerrahiden oluşan multimodal yaklaşımı içerir. Sınırlı hastalıkta kombine tedavi ile uzun süreli yaşam süreleri sağlanabilmektedir (4).

Sonuç olarak; kemiğin primer lenfoması nadir, ileri yaşta ortaya çıkan, nonspesifik klinik ve radyolojik bulguları olan, ayırıcı tanısında çok sayıda patoloji bulunması nedeni ile tanısı genellikle geç konulan, komşu yumuşak doku tutulumunun sık olduğu ve hastalığın evresine bağlı olmakla birlikte konservatif tedavi uygulanan bir patolojidir. Uzun dönemli yaşam süresi soliter lezyonlarda daha iyi olmakla birlikte, hastalığın evresine bağlı olarak değişiklik gösterir.

**KAYNAKLAR**

1. Freeman C, Berg JW, Cutler SJ Occurrence and prognosis of extranodal lymphomas. *Cancer* 1972; 29:252-260
2. Baar J, Burkes RL, Gospodarowicz M Primary non-Hodgkin's lymphoma of bone. *Semin Oncol* 1999;26:270-5
3. Rathmell AJ, Godsoparoxicz MK, Sutcliffe SB ve ark. Localised lymphoma of bone: prognostic factors and treatment recommendations. The Princess Margaret Hospital Lymphoma Group. *Br J Cancer* 1992; 66:603-606
4. Dürr HR, Müller PE, Hiller E, ve ark. Malignant lymphoma of bone. *Arch Orthop Trauma Surg* 2002;122:10-16
5. Fairbanks RK, Bonner JA, Inwards CY, ve ark. Treatment of stage IE primary lymphoma of bones. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1993; 28:363-372
6. Salter M, Sollacio RJ, Bernreuter WK ve ark. Primary lymphoma of bone: the use of MRI in pretreatment evaluation. *Am J Clin Oncol* 1989; 2:101-105
7. Mulligan ME, McRae GA, Murphey MD Imaging features of primary lymphoma of bone. *Am J Roentgenol* 1999;173:1691-7
8. Gabel GT, Sim FH, Beabout JW ve ark. Non-Hodgkin's lymphoma of bone. *Orthopedics* 1989; 12:1139-1142
9. Bar Shalom R, Israel O, Epelbaum R ve ark. Gallium-67 scintigraphy in lymphoma with bone involvement. *J Nucl Med* 1995; 36:446-450
10. Linden A, Zankovich R, Theissen P ve ark. Malignant lymphoma: bone marrow imaging versus biopsy. *Radiol* 1989; 173:335-339