

# Sağlık Çalışanları ve Uluslararası Göç: Göç Nedenleri Üzerine Bir İnceleme

*Health Workers and International Migration: A Study on the Causes of Migration*

Türkan Yıldırım

Ankara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Sağlık Kurumları Yöneticiliği Bölümü

Bir sağlık sisteminin temel amacına ulaşabilmesi için, başka bir ifade ile sağlığı üretebilmesi için yeterli sayı ve nitelikte sağlık insangücü kapasitesine sahip olması gerekmektedir. Bu kapasiteyi oluşturmak ise uygun sağlık çalışanını, doğru zamanda ve doğru yerde istihdam etmek ile mümkün olabilmektedir. Söz konusu kapasite ulusal kaynaklardan oluşturulabilirdiği gibi, uluslararası düzeyde sağlık çalışanlarının istihdamı yoluyla da oluşturulabilmektedir. Sağlık çalışanlarının uluslararası göçü, son yıllarda uluslararası sağlık politikası gündeminde gittikçe önem kazanan bir konu haline gelmiştir. Bu bağlamda bu çalışma, sağlık çalışanlarının uluslararası düzeyde göç nedenlerini ortaya koymak amacıyla gerçekleştirilmiştir.

**Anahtar Sözcükler: Sağlık Çalışanları, Uluslararası Göç, Göç Nedenleri**

In order for a health system to reach its main objective, that is, to produce health, it has to have a human resource capacity with an adequate quantity and quality. Creating this capacity is possible with employing appropriate skill-mix workers at the right time and in the right place. This capacity can be established from national resources as well as through employment of health workers at international level. International migration of health workers has become an important issue in the international health policy agenda in recent years. In this context, this study will put into place the causes of international migration of health care workers.

**Key Words : Health Workers, International Migration, Reasons for Migration**

Bir sağlık sisteminin temel amacına ulaşabilmesi, başka bir ifade ile sağlığı üretebilmesi (hastalıkların tedavi edilmesi, sağlığın korunması ve geliştirilmesi gibi) için; yeterli sayı ve nitelikte sağlık insangücü kapasitesine sahip olması ile olanaklıdır. Bu kapasiteyi oluşturmak için, uygun sağlık çalışanının, doğru zamanda ve doğru yerde istihdam edilmesi gereklidir. Söz konusu kapasite ulusal kaynaklardan oluşturulabilirdiği gibi, uluslararası düzeyde sağlık çalışanlarının istihdamı yoluyla da oluşturulabilmektedir. Sağlık çalışanlarının uluslararası göçü, son yıllarda uluslararası sağlık politikası gündeminde gittikçe önem kazanan bir konu haline gelmiştir. Sağlık insangücü açısından uluslararası göç, nitelikli sağlık çalışanlarının sınırlar arasındaki hareketliliğini ifade etmektedir.

Bunun üçte ikisi (yaklaşık olarak 39,5 milyon) sağlık hizmetlerini doğrudan sunmaktadır. Genel toplamda, 11,5 milyon sağlık hizmeti sunucusunun Avrupa'da çalıştığı ve tüm sağlık hizmeti sunucularının küresel sağlık insangücü içindeki oranının %67'sini oluşturduğu saptanmıştır. Uluslararası düzeydeki sağlık çalışanı eksiğinin, 4,3 milyon civarında olduğu belirtilmektedir (1,2). Bu açığın hem nedenleri hem de çözümleri arasında gösterilen sağlık çalışanlarının uluslararası göçü 1990'lardan bu yana küresel sağlık gündeminde giderek önem kazanmaktadır. Küresel sağlık insangücü açığını kapatmada sağlık işgücü göçü özellikle de son yıllarda, gelişmekte olan ülkeler tarafından başvurulan bir yöntem olmuştur.

Uluslararası göç, genellikle fakir ülkelere daha zengin ülkelere, zengin ülkeler arasında da koşulları daha iyi olan ülkelere doğru zenginlik hiye-

Başvuru tarihi: 15.03.2010 • Kabul tarihi: 12.05.2010

İletişim

Dr. Türkan Yıldırım  
Ankara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Sağlık Kurumları Yöneticiliği Bölümü  
Tel : 0312 319 50 18  
E-Posta Adresi : yalcin@health.ankara.edu.tr

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tahminlerine göre, 2006 yılında Dünyada yaklaşık olarak 60 milyon sağlık çalışanı bu-

rarşisi izlemektedir. Örneğin, Birleşik Krallık'dan (BK) bazı hemşireler (fakir ülkelerden göçmen olarak gelen hemşireler de dahil), daha iyi çalışma koşullarına sahip olan Amerika'ya göç etme eğiliminde olmuştur. Ayrıca göç, kırsal kesimlerden kentsel kesime, kamudan özel sektöre doğru da olmaktadır (3). Genel olarak belirtmek gerekirse, sağlık çalışanlarının göçü yerküre ölçeğinde Güney'den Kuzey'e ve Güneydoğu Asya'dan da Batıya doğru olmaktadır.

Amerika, İngiltere, Kanada ve Avustralya en fazla hekim göçü alan ülkelerin başında gelmektedir (4). Amerika, gelişmekte olan ülkelerden yurt dışına göç edenlerin %81'inden fazlasını almaktadır. Oysa bu oran, Kanada ve Avustralya'da %11'dir (5). 1994 yılında, ABD'de yabancı bir ülkede eğitim görmüş olan 8.401 hekimin %9,9'u Yeni Zelanda, %38,4'ü İngiltere ve İrlanda, %7,9'u Güney Afrika, %29,6'sı Asya ve %14,1'i de diğer ülkelerden göç etmiştir (6). Avrupa Birliği'ndeki (AB) ise göçmenler ise ağırlıklı olarak dört ülkede (Fransa, Almanya, İtalya ve İngiltere) yoğunlaşmaktadır (5). Yeni Zelanda, İrlanda ve Körfez ülkeleri de göç alan diğer başlıca ülkelerdir (4,7,8). Yeni Zelanda'da 1986 yılında tüm sağlık çalışanları içinde yer alan 619 göçmen hekimin %56'sı İngiltere, %9,1'i Avustralya, %12,6'sı Güney Afrika, Kanada, Almanya ve Amerika gibi diğer Batı ülkelerinden gelmiştir (6). OECD'nin hesaplamalarına göre, bazı Batı Avrupa ülkelerinde yabancı ülkede eğitim almış hekimlerin sayısı son 30 yıldır önemli ölçüde artmıştır (9). 1970'li yıllar ve 2005 yılı için yabancı ülkede eğitim almış hekimlerin sayısı, OECD ülkelerinin çoğunda hızla artmıştır. Örneğin, 1970 ile 2005 yılları arasında, yabancı ülkede eğitim almış sağlık çalışanlarının oranı Fransa ve Hollanda'daki sağlık çalışanları arasında %1'den %6'ya, Danimarka'da %3'den %11'e, İsveç'te %5'den %16,1'e ve İngiltere'de %26'dan %33'e yükselmiştir (2, 9).

Literatür taramasına dayanan bu çalışmanın amacı, uluslararası düzeyde önemli bir boyut haline gelen ve taraflar aç-

sından da (göç veren ve alan ülkeler ve göçe konu olan sağlık çalışanları) anlamları ve yansımaları olan sağlık çalışanlarının göçünün nedenlerini ortaya belirlemektedir. Bu bağlamda makalenin izleyen bölümlerinde göç nedenleri üst plandaki ve alt plandaki nedenler olarak analiz edilecektir.

## 2. Göç Nedenleri

Çalışma kapsamında sağlık çalışanlarının göçünün nedenleri veya bu alandaki ihtiyaç ve talebin boyutunu belirleyen unsurlar; üst plandaki ve alt plandaki unsurlar olmak üzere iki grupta incelenmektedir. Üst plandaki faktörler sıklıkla küresel dinamikleri kapsarken, alt plandaki faktörler ise bireyler yönünden ülkelerin itici ve çekici unsurlarını içermektedir.

### 2.1. Üst Plandaki Unsurlar

Sağlık çalışanlarının serbest dolaşımının genel dinamiklerini belirleyen üst plandaki unsurlar; ekonomik ve politik faktörler, küreselleşme, teknolojik gelişmeler, toplumun artan beklentileri, nüfusun yaşlanması, hastalık ötürülerinin değişmesi, AB dinamikleri ve uluslararası kuruluşlar olarak belirtilebilir. Görüldüğü gibi üst plandaki unsurlar, ağırlıklı olarak bireylerin ve ailelerin dışında kalan daha üst plandaki faktörlerdir (10). Bu faktörlerle birlikte nitelikli insan gücüne olan talep de artmaktadır (1). Aşağıda bu faktörler kısaca gözden geçirilecektir.

#### 2.1.1. Ekonomik ve Politik Faktörler

Ülkelerin ekonomik durumu sağlık çalışanlarının göç etme nedenlerinden biri olarak gösterilmektedir. Bunun yansıması fakir ülkelerden zengin ülkelere göç şeklinde gerçekleşmektedir. Avrupa'da bu konuda yapılmış çok az araştırma bulunmaktadır. Gray ve Phillips tarafından 1993 yılında yapılan bir çalışmada, hemşire göçünü etkilemesi muhtemel faktörler, kişi başına düşen milli gelir, hemşire kazançları, bağımlılık oranı ve tahmini hemşire sayıları olarak belirlenmiştir (11).

### 2.1.2. Küreselleşme ve Ticari Liberalleşme

Küreselleşme, tanımı ve doğası gereği, kişilerin hareketliliğini içeren bir süreç ve dinamiktir. Dolayısıyla küreselleşme, sağlık çalışanlarının uluslararası dolaşımı ile yakından ilişkilidir (12). Piyasaların küreselleşmesi uluslararası göçü kolaylaştırmış ve hem bireylerin hem de ticaretin serbest dolaşımı önündeki engelleri azaltmıştır. Bunun en belirgin örneğini, Hizmet Ticareti Genel Antlaşması (GATS-The General Agreement on Trade in Services) oluşturmaktadır (13). Küreselleşmenin önemli bir dinamiği olan serbest ticaret anlaşmaları, uluslararası göçü kolaylaştırarak hizmetlerin, malların ve bireylerin (sağlık çalışanları dahil) dolaşımına yönelik engelleri azaltarak sağlık hizmetlerini etkilemektedir (13,14). Küreselleşme ile birlikte artan uluslararası ticaret, uluslararası sağlık çalışanlarının istihdamı ile ilgili profesyonel aracı kurumların artmasına neden olmakta ve böylece uluslararası göç dinamik kalabilmektedir (1). Küreselleşme ile ilişkili önemli bir gelişme, sağlık mesleklerini de içerecek şekilde çok çeşitli alanlarda uluslararası düzeyde ortak standartların artmasıdır. Sınırlar arasında ticaret engellerini azaltmak için düzenlenen uluslararası antlaşmalar sağlık çalışanlarının üretimini ve uluslararası dolaşımını yöneten yeni yasal çerçevelerin ortaya çıkmasını sağlamıştır. Ortak eğitim standartlarının geliştirilmesi, ülkeler arasında mesleki niteliklerin karşılıklı tanınması veya uyumlaştırılması (harmonization) ve profesyonellerin çalışmalarına izin veren süreçlerin liberalleştirilmesi gibi unsurlar AB gibi etkili bölgesel pazarların oluşturulmasının ön koşulları olarak ortaya çıkmıştır (15).

#### 2.1.3. Teknolojik Gelişme

Teknolojik yenilikler, sağlık hizmetlerinin yapılandırılmasında ve sunulmasında alternatif olanakları sunan ve artıran, aynı zamanda sağlık çalışanlarının mevcut bilimsel bilgiyi kullanabilmelerini ve becerilerini sürekli bu yeni

teknoloji ışığında geliştirmelerini gerektiren dinamiklerdir. Teknolojik değişimin gerçekleştirilecek veya yapılacak işlerin çeşidini (verilecek hizmetin çeşidi), bu hizmetlerin sunulacağı ortamı ve uygulamaların yapılarını belirlemek yoluyla sağlık insangücü üzerinde önemli bir etkisi bulunmaktadır. Teknolojik gelişme, beraberinde sağlık çalışanlarının rollerinde değişme, genişleme ve rol ikamesi getirebilmekte (12,15), aynı zamanda yeni hizmet alanlarının ortaya çıkmasına, hizmet sunum biçimlerinin ve mesleki beceri karışımlarının değişmesine dolayısıyla bu alanlarda çalışacak sağlık personeline olan talebi de beraberinde getirmektedir (16). Teknolojik gelişmenin özellikli bir alanı olan enformasyon teknolojisi, ya hasta bilgilerinin depolanması ve kullanılması için bir araç ya da bilgi yönetimi yoluyla tıbbi kararların alınmasına yardımcı bir araç olarak sağlık hizmetleri sunumunun ayrılmaz bir parçası haline gelmiştir. Sağlık çalışanları, özellikle de hekimler görevlerini yerine getirebilmek için teknolojik gelişmelere paralel olarak yeni yeterlilikler elde etmek durumundadır (12,15). Bu yeterlilik gereksinimi sağlık işgücü hareketliliğini de beraberinde getirebilmektedir.

Ayrıca internetin yaygınlaşması, küresel göç ile ilgili pozisyon boşlukları ve fırsatlara ilişkin bilgiye ulaşılmasını kolaylaştırmaktadır (2). Yani internet, mesafelerin kısılmasını sağlamakta, iş arama sürecini hızlandırmakta ve basitleştirmektedir. Nitekim Ganada gerçekleştirilen bir araştırmanın sonuçlarına göre, özellikle internet olmak üzere teknolojik gelişmeler küresel düzeyde bulunan açık iş pozisyonları ve bu pozisyonların koşullarına ilişkin bilginin erişilebilirliğini artırmıştır (3). Teknolojik gelişmenin iki şekilde sağlık çalışanlarının serbest dolaşımı veya göçüne neden olmaktadır. Bunlardan birincisi, daha fazla uzmanlaşma ve yeni iş alanlarıdır ki bu da sağlık insangücüne olan ihtiyacı ve talebi artırmaktadır. İkincisi, ülkelerin gelişmiş teknolojiye sahip olmaması ve bu ülkelerdeki sağlık insangücününün daha iyi teknolojik ortamlarda eğitim almak ve

çalışmak için yüksek teknolojinin bulunduğu ülkelere göç etmesidir.

#### 2.1.4. Toplumun Artan Beklentileri

Küreselleşme dinamiği, eğitim düzeyinin yükselmesi ve teknolojik ilerlemeler (başta internet olmak üzere) bireyleri daha bilinçli ve talepkar yapmış, dolayısıyla beklentilerinde artışa neden olmuştur. Artan beklentiler, sağlık çalışanlarını daha iyi eğitim almak, daha iyi ortamda (teknolojik ve yönetsel anlamda) çalışmak, hasta ilişkileri konusunda daha donanımlı olmak konusunda zorlamaktadır. Bu zorlama da sağlık çalışanlarının göçünü gündeme getirebilmektedir.

#### 2.1.5. Demografik Eğilimler: Nüfusun Yaşlanması ve Hastalık Yapıları

Demografik eğilimler, sağlık insangücününün kompozisyonu ve sunumu üzerine doğrudan, ürün ve hizmetlerin talebine de dolaylı olarak etki ederek gelecekteki sağlık işgücü piyasasını şekillendiren bir unsurdur. Dolayısıyla demografik eğilimler, sağlık insangücününün optimizasyonunda en önemli belirleyiciler arasında yer almaktadır (15).

Doğurganlık hızının düşmesi ve doğumda beklenen yaşam süresinin artması sonucu, özellikle gelişmekte olan ülkelerde nüfus giderek yaşlanmaktadır (15,17,18). Yaşlanan nüfus ile birlikte hastalık yapıları (diabet ve kalp hastalıkları gibi kronik hastalıklar artış eğilimi göstermektedir) (19) ve sağlık ihtiyaçları da değişmekte ve bu değişim daha fazla sağlık hizmeti ihtiyacı ve doğal olarak daha fazla sağlık insangücü ihtiyacına yol açmaktadır. Bir taraftan azalan ve bir taraftan da yaşlanan nüfus dinamiğinde sağlık çalışanları da yaşlanmakta ve sayıca azalmaktadır. Dolayısıyla iki taraflı olarak sağlık insangücüne olan ihtiyaç artmaktadır. Örneğin, Danimarka, Fransa, İzlanda, Norveç ve İsveç gibi ülkelerde çalışmakta olan hemşirelerin yaşlarının ortalama 41-45 yaş dolayında olması nedeniyle yaşlanan hemşire işgücü problemini-

le karşı karşıya bulunmaktadır (20). Aynı sorun hekimlerde de gözlenmektedir. Örneğin, Yeni Zelanda'da hekimlerin ortalama yaşı 44 iken, hemşirelerin 43 ve yardımcı sağlık personelinin 40'ın üzerindedir. Fransız hekimlerin 1985 yılında %55'i 40 yaşın altındayken bu oran 2000 yılında bu oran %23'e düşmüştür. İngiltere'de 2001 yılı nüfus sayımında uzman hekimlerin %19'unun 40 yaşın altında olmasına karşın, 50 yaşın üzerindeki olan oranı %40 civarında olup, izleyen 10-15 yılda bu grubun emekli olma olasılığının yüksek olduğu ortaya çıkmıştır (15,21).

Arz ve talep arasındaki bu açığı kapatmak için ülkeler, özellikle kadınlar, yaşlı çalışanlar ve göçmenlerin işgücüne katılımını özendirilmeye yönelik çözümler üretmek durumundadır (15). Ancak bu açık ile birlikte artan bu ihtiyaç veya talep, gelişmiş ülkeler tarafından ağırlıklı olarak ithalatla karşılanmaya çalışılmaktadır. Çünkü gelişmiş ülkeler, genellikle yeterli sayıda sağlık insangücü üretmemekte veya bilinçli olarak dışarıdan alımı benimsemektedir (22). Uluslararası sağlık personeli istihdamı, bazı ülkelerde politika belirleyicileri tarafından sağlık personeli açığını gidermek amacıyla acil bir çözüm olarak görülmektedir. Bu nedenle bazı Avrupa ülkeleri diğer ülkelerden aktif olarak sağlık personeli istihdam etmektedir. Çünkü bir hemşirenin yetiştirilmesi için 3-5 yıllık bir süre ve yine aynı şekilde kıdemli bir hekimin yetişmesi için 15 yıldan 20 yıla kadar bir zamanın gerekli olduğu düşünüldüğünde, yurt dışından gerekli personeli istihdam etmek hem daha hızlı hem de hiç bir eğitim masrafsız olmaktadır (23).

#### 2.1.6. Avrupa Birliği Dinamikleri

Serbest dolaşım, AB'nin temellendiği olmazsa olmaz varlık nedenlerinden biridir. Dubois ve diğerlerinin de (15) belirttiği gibi, Tek Avrupa Pazarı'nın bir unsuru olan kişilerin serbest dolaşımının gereği olarak işgücü hareketliliğinin teşvik edilmesi, AB politikala-

rının temel bir özelliğidir. Dolayısıyla, serbest dolaşımın önündeki engelleri ortadan kaldırmak adına, başta antlaşma hükümleri olmak üzere, direktifler gibi ilgili diğer mevzuat ve uygulamalar eliyle genelde serbest dolaşım, özelden de sağlık çalışanlarının serbest dolaşımını konusunda çeşitli düzenlemeler ve uygulamalar bulunmaktadır.

Sağlık çalışanlarının serbest dolaşımına ilişkin AB düzenlemelerinin varlığı (hem kurumsal hem de mevzuat anlamında), AB nezdinde sağlık çalışanlarının serbest dolaşımını belirleyen önemli unsurlardandır. Bu düzenlemelerin başında Roma Antlaşması'nın serbest dolaşıma ilişkin hükümleri, 1970'lerde yürürlüğe giren Sektörel ve Genel Sistem Direktifleri ve bu Direktiflere değişiklik getiren o günden bu güne kadar olan gelişmeler (örneğin 2005/36/EC sayılı Mesleki Niteliklerin Karşılıklı Tanınması Direktifi gibi) ve ilgili diğer hususlar gelmektedir (24). AB ölçeğinde sağlık çalışanlarının serbest dolaşımına ilişkin AB mevzuatı dışındaki birçok AB düzenlemesi ve uygulaması da AB'de sağlık çalışanlarının serbest dolaşımını yakından ilgilendiren dinamiklerdir. Bunun en belirgin örneğini Avrupa Çalışma Süresi Direktifi (AÇSD-The Working Time Directive/93/104/EC sayılı Direktif) oluşturmaktadır (25). AB ölçeğinde hekimler de dahil tüm çalışanların çalışma sürelerini düzenleyen AÇSD, 1993 yılında çalışanların sağlık ve güvenliğini en iyi düzeyde korumak için çalışma süresinde, dinlenme periyotlarında, yıllık izinlerde ve gece vardiyalarında minimum gereklilikleri oluşturmak amacıyla çıkarılmıştır. 2000 yılında söz konusu Direktif, 2000/34/EC sayılı Direktif ile tadil edilmiştir (26). Bu Direktif'e göre hekimlerin haftalık çalışma süresi 48 saat ile sınırlandırılmıştır. 2009 yılı itibarıyla üye ülkelerin tümünün buna uyması gerekmektedir.

AB genişleme politikası da uluslararası göçü ilgilendiren ve özendiren önemli bir politika örneği olmuştur (16). Özellikle de beşinci genişleme dalgası kapsamında AB'ye 2004 ve 2007

yılında katılan 12 ülke ile eski 15'ler AB'si arasındaki açıklar (hem ekonomik hem de sağlık işgücü açığı anlamında), sağlık çalışanlarının yeni üye ülkelerden eski üye ülkelere göçünü de beraberinde getirmiştir.

### 2.1.7. Uluslararası Kuruluşlar ve Meslek Örgütleri

Uluslararası kuruluşlar (DSÖ, DB, OECD, IMF, ILO, Uluslararası Göç Örgütü (IOM) ve Dünya Ticaret Örgütü (DTÖ)) ve uluslararası sağlık meslek kuruluşları (Dünya Tıp Birliği, Uluslararası Hastane Federasyonu ve Uluslararası Hemşireler Konseyi) sağlık çalışanlarının uluslararası göçü konusunda söz sahibi olan önemli aktörler arasında yer almaktadır. Bu kuruluşlar uluslararası göç sürecine, bu sürecin kurallarının belirlenmesinden, bu alanda projeler gerçekleştirmeye kadar varan bir yelpazede çeşitli açılardan müdahil olmaktadır. Ancak bu müdahaleler tavsiye veya temenni niteliğinde olup, bağlayıcı nitelikte değildir. Uluslararası kuruluşlar, bu alanda "uygulama ilkeleri"nin yerleşmesi için çalışmaktadır. Uluslararası göçü dengelemek ve taraflar açısından maksimum faydayı yaratacak şekilde yönetmek çabası içindedir.

DTÖ, göçün herkesin hakkı ve bir özgürlük alanı olduğunu, uluslararası düzeyde yeni olanaklar sunduğunu, bilginin transferini sağladığını ve göçmenlerin mesleklerini geliştirdiğini belirttikçe, sağlık insangücü göçünü teşvik etmektedir. Uluslararası kuruluşlar eğer emeğin dolaşımına sınırlılık getirilirse bunun bir insanlık hakkı sınırlaması olduğunu ve küresel eşitsizlikleri artıracığını belirtmektedir (27,28).

GATS kapsamında hizmetlerin arzı ve tüketim biçimi,, dört ana başlıkta ele alınmaktadır. Bunlar (29,30,31); sınır ötesi ticaret, yurt dışında tüketim, ticari varlık ve gerçek kişilerin serbest dolaşımı, hizmet arzı biçimi ve bireylerin hareketliliği ile ilgilidir. Geçici veya kalıcı olarak tıbbi ve sağlık personelinin başka ülkelere göç edip mesleklerini

icra etmeye devam etmesi, hizmet ticareti biçiminin sağlık hizmetleri alanına özel bir örneği olarak verilebilir (32). GATS'ın dördüncü maddesinde belirtilen hizmet sunum biçimi, sağlık çalışanlarının uluslararası göçünün liberalleştirilmesi ile yakından ilgilidir.

### 2.2. Alt Plandaki Unsurlar

Alt plandaki unsurlar ise, üst plandaki unsurların hem göç veren hem de göç alan ülkeler nezdindeki yansımaları olarak ön plana çıkan faktörler şeklinde ele alınabilir. Sağlık çalışanlarının uluslararası göçünü ele alan çalışmalarda, göçün gittikçe artmasının çok sayıda ve birbiri ile etkileşim içinde olan bir dizi nedene veya faktöre bağlı olduğunu göstermektedir (33). Bu faktörler çeşitli şekillerde sınıflandırılabilir. Örneğin, göç kararı verilmesinde etkili olan faktörler sağlık sisteminin dışında ve sağlık sistemiyle ilgili olan faktörler olarak iki grup altında incelenebilmektedir (34). Yine, Skar (35) ve Paton ve diğerleri de (36) profesyonel hareketliliğin hem "iten (push)" hem de "çeken (pull)" gerekçeleri olabileceğini belirtmektedir. Konuya ilişkin çalışmaların büyük bölümünde, sağlık çalışanlarının hareketliliğini etkileyen veya neden olan faktörleri analiz etmek için yaygınlıkla kullanılan çerçeve, "iten" ve "çeken" faktörler ayrımıdır. İten ve çeken faktörler, birbirinin yansıması olabilmektedir. Buna göre çeken faktörle; göç alan ülkenin göçü teşvik eden özellikleri; iten faktörler, göç veren ülkenin dış göçe neden olan özellikleridir (37). Sağlık çalışanlarının göçüyle ilgili iten ve çeken faktörlere ilişkin literatürde yer alan bazı araştırma bulguları Tablo 1'de verilmektedir.

Alıcı ile gönderici ülkeler arasındaki maaş farklılığı, göçün nedenleri arasında en sıklıkla işaret edilen nedenler olarak ön plana çıkmaktadır. Alıcı konumundaki ülkelerde yüksek maaş çekici unsurlar arasında yer almaktadır (42). Örneğin, Güney Afrikalı bir hemşirenin İngiltere'de alacağı ücret iki katına kadar çıkabilmektedir. Benzer şe-

**Tablo 1:** Uluslararası Sağlık İnsangücü İstihdamının Temel İtici ve Çekici faktörleri

İten Faktörler	Çeken Faktörler
Düşük ücret	Daha yüksek gelir
Olumsuz çalışma koşulları	İşçi döviz gönderme fırsatı
Sağlık sistemindeki kaynak yetersizliği	Daha iyi muamele ve çalışma koşulları
Sınırlı kariyer olanakları	Daha iyi donatılmış sağlık sistemleri
Sınırlı eğitim olanakları	Kariyer fırsatları
Uzmanlık eğitiminin olmayışı	İleri eğitim fırsatları
Sınırlı esnek kariyer planlama fırsatı	Yüksek eğitim standartları
Sürekli eğitim eksikliği	Seyahat olanakları
İş memnuniyetsizliği	İş yardımı
HIV/AIDS'in etkisi	Aile için daha iyi bir gelecek
Ekonomik istikrarsızlık	Daha kaliteli bir yaşam
Politik zorluklar	Politik istikrar
Olumsuz yaşam koşulları	
Personel yetersizliği nedeniyle aşırı iş yükü	
Düşük mesleki statü	
İşsizlik	
Açlık ve yoksulluk	
Doğal afetler	
Çevresel bozulmalar	
Şiddet ve eziyet	
Evlilik birleşmeleri	
Ailevi nedenlerden dolayı bir araya gelme	
Savaşlar	
Güvenlik endişesi	
Kendi ülkesinde gelecek görememe	
Gereğinden fazla sağlık personeli (bazı ülkelerin aktif işgücü gönderme politikaları)	

Kaynak: 15, 13, 38, 39, 40, 41 nolu kaynaklardan derlenmiştir.

kilde Güney Afrikalı bir hekim de ABD'de, Güney Afrika'daki maaşının 3-5 katı kadar daha fazla gelir kazanabilmektedir (27). PAHO'nun (Pan American Health Organization) (43) çalışmasına göre, düşük ücret Karayip Adaları'ndan göç eden sağlık çalışanlarının göç etme nedenleri arasında en ön sırada gelmektedir.

Fiji Adaları, Jamaika, Morityus Adası (Mauritius) ve Filipinler gibi sağlık eğitiminin iyi olduğu birçok orta gelir grubundaki ülkede, öğrencilerin önemli bir oranının (özellikle de hemşirelik okullarındaki öğrenciler başta olmak üzere) mezun olduktan sonra daha iyi gelir elde edilebilecek ülkelere göç etme niyetiyle okullarını tercih ettikleri belirtilmektedir. Bazı ülkeler, özellikle de Filipinler, ihtiyaç fazlası sağlık insangücü yetiştirip ihraç etmek suretiyle ülkeye önemli ölçüde döviz girdisi sağlamaktadır (22).

DSÖ Pasifik Bölgesi tarafından desteklenen ve "nitelikli sağlık personelinin göçü"

(hekimler, hemşireler ve eczacıları kapsayan) üzerine yapılan bir araştırmada; Fiji, Palau, Samoa, Tonga ve Vanuatu gibi Pasifik ülkelerinden, Avustralya ve Yeni Zelanda gibi ülkelere sağlık personeli göçünün nedenleri; düşük ücret, sürekli eğitim eksikliği, sınırlı eğitim olanakları, yetersiz kariyer geliştirme imkanları, olumsuz çalışma koşulları, kaynak kıtlığı, hastaların talepleri ve şikayetleri olarak ortaya konulmuştur. (24). Bir başka çalışmada, Hindistan'da eğitim olanaklarının iyi olmaması Yeni Delhi'de hekimlerin başka ülkelere göç etmesini teşvik eden en önemli faktör olarak bulunmuştur. Göç, daha iyi akademik niteliklerin kazanılması ve uzun dönemli kariyer gelişimi için temel bir unsur olarak görülmüştür (28,45). Yeni Delhi'de yapılan bu çalışmada hemşirelerin başka ülkeye göçmelerindeki temel motive edici unsurlar, yüksek gelir beklentisi ve daha kaliteli yaşam olarak belirlenmiştir (45). Benzer bulgular Ganalı hemşireler ve hekimler için de gözlenmiştir (28,46).

Awases ve diğerleri (47), dört Afrika ülkesinde (Kamerun, Güney Afrika, Uganda ve Zimbabve) yaptıkları bir araştırmada, sağlık çalışanlarının göç etme nedenlerinin sırasıyla daha iyi gelir elde etme, daha güvenli bir çevre, yaşam koşulları, olanakların yetersizliği, ilerlemede zorluk, gelecek görememe, ağır iş yükü, para biriktirme, iş temposu, sağlık hizmetlerinin bozulması, ekonomik kriz, zayıf yönetim ve nitelikleri geliştirme olduğunu belirtmiştir.

Buchan ve Dovlo (48) tarafından yapılan bir çalışmada, Ganadaki hekim ve hemşirelerin yurt dışına göç etmelerinde ortaya konulan ana nedenler şu şekilde özetlenebilir: (1) düşük ücret, (2) kariyer fırsatlarının yetersizliği, (3) sağlık çalışanlarına gösterilen itibar/saygının azlığı, (4) zayıf yönetim ve sağlık sistemi yönetimi ve (5) emeklilikteki yardımların azlığına ilişkin kaygı (49). Göç ile ilgili "iten" ve "çeken" faktörlere ek olarak, Gana ve Nijerya'da konuya ilişkin gerçekleştirilen bir araştırmada, Hagopian ve diğerleri (50), özellikle göç veren ülkelerde bir "göç kültürü" oluştuğunu belirtmektedirler. Bu kültür, bu ülkelerde uzun süredir görülen tıbbi göçün bir sonucu olarak değerlendirilmektedir.

Yukarıdaki açıklamalarda da belirtildiği gibi ücret, göçü tetikleyen tek faktör değildir. Mesleki ve eğitim fırsatlarının eksikliği de yurt dışında iş arama kararında çok önemli faktörler arasında yer almaktadır (51-53). İş yaşamında karşılaşılan yüksek risk faktörleri ve tehlikeler nedeniyle sağlık çalışanları kendilerini güvensiz hissetmekte ve bu durum onların daha güvenli bir iş ortamına gitmesine neden olmaktadır. Nitekim ILO sağlık hizmetlerini en tehlikeli işlerin arasında saymaktadır (34). Örneğin, Sahra altı Afrika'da çalışan sağlık çalışanlarının HIV/AIDS enfeksiyonu riskine ilişkin şikayetleri gittikçe artmaktadır. Benzer şekilde bazı göç veren ülkeler kriminal şiddetten zarar görmektedir (27).

Jinks ve diğerlerinin (54) yaptığı bir araştırmada, AEA ülkelerinden BK'ya hekimlerin göç etmesinin nedenleri olarak; genelde hekimlerin kendi ülkelerindeki işgücü piyasası koşulları ile ilgili problemleri belirttikleri saptanmıştır. Buna göre göç nedenleri arasında; işsizlik sorunu, temel eğitim sonrası uzmanlık eğitiminin olmayışı, esnek kariyer planlama olanaklarının eksikliği, gidilecek ülkedeki yüksek eğitim standartları, daha iyi muamele ve çalışma koşulları ile kendi ülkesinde gelecek görememe yer almıştır.

Sağlık çalışanlarının göç niyetlerine yönelik olarak PRAXIS Politik Çalışmalar Merkezi tarafından 2003 yılında (AB'ye üye olmadan önce) Estonya'da gerçekleştirilen bir çalışmada, sağlık çalışanlarını göç etmeye teşvik eden nedenlerin başında, daha yüksek gelir beklentisi ve daha iyi çalışma koşullarının olduğu ortaya konulmuştur (40,55). Ayrıca daha iyi yaşam kalitesi, dışarıda yaşama ve çalışma tecrübesi edinme, Estonya ve sağlık sisteminden memnun olmama, daha iyi eğitim alma, daha fazla mesleki fırsat, çalışma alanlarının sınırlı olması, başka bir ülkedeki kurumdan teklif alma ve asistanlık pozisyonlarının yetersizliği de belirtilen diğer nedenlerdir (55). Bu çalışmada, sağlık çalışanlarının kendi ülkelerinde kalmalarını ya da başka bir ülkeye gitmelerini teşvik eden faktörler arasında ücret farklılıklarının önemli olduğu görülmüştür (40).

Çek Cumhuriyeti vatandaşı hekimlerin hedef ülkelerle karşılaştırıldığında yurt dışına göç etme gerekçeleri arasında en sık belirtilen nedenler; hekimlerin ve diğer profesyonellerin maaşlarındaki farklılıklar, daha iyi yaşam beklentisi, daha iyi çalışma koşulları ve yurt dışında ailelerinin ya da arkadaşlarının olmasıdır. Sağlık çalışanlarının çalışmak amacıyla gittikleri temel hedef ülkeler; Almanya, Avusturya, BK, ABD ve Kanada'dır. Çek Cumhuriyeti için kaynak ülkeler ise Slovakya, Polonya ve Romanya'dır (53).

Romanya'dan 2004 yılında başka ülkelere çalışmaya giden Romanyalı sağlık personelinin göç etmelerinde etkili olan

faktörlerin başında ücret düzeylerindeki farklılıklar ve sınırlı teknolojik çevre gelmektedir. Diğer bir neden ise, özellikle gençler için sürekli mesleki gelişim için yabancı ülkelere gelen tekliflerdir (53).

Hırvatistan'da 2004 yılında dört tıp fakültesinden mezun olacak olan, son sınıfta okuyan 408 tıp öğrencisinin davranışları üzerinde yapılan bir araştırmaya göre, öğrencilerin %76'sı eğer Hırvatistan'da istedikleri alanda uzmanlaşma imkanını yakalayamadıkları takdirde başka bir ülkeye göç etmeyi düşündüklerini belirtmişlerdir. Öğrencilerin göçe yönelik olarak sıklıkla ifade ettikleri nedenlerin başında da %47 oranında daha yüksek gelir kazanma isteği ve %27 ile bir iş bulma gelmektedir. Diğer nedenler ise sırasıyla; daha iyi organize olmuş sağlık sistemleri (%14), kariyer gelişimi için daha iyi fırsatlar (%7,6) ve toplumda tıp mesleğine daha fazla saygınlık gösterilmesidir (%4,4) (53).

Sağlık çalışanlarının serbest dolaşımında "itici" ve "çekici" nitelikte belirleyici olan faktörlerden biri de, sağlık çalışanlarının işlerinden duydukları memnuniyetleri olabilmektedir ki, iş doyumunun düşük düzeyde olmasında etkili olan faktörlerin pek çoğu (düşük ücret, olumsuz çalışma koşulları, eğitim ve kariyer yapma yetersizliği, vb.) aradıkları unsurlardır. Dolayısıyla özellikle bireylerin işle ilgili memnuniyetsizlikleri onları bu olumsuz koşulların olmadığı ülkelere çalışma kararı vermelerini teşvik etmektedir.

Örneğin, Pasifik ve Asya'daki Fiji, Samoa, Tonga, Papua New Gine, Vietnam, Cambodia ve Tayland'da yapılan araştırmalarda, düşük ücretler sağlık çalışanları arasında iş doyumsuzluğuna ve/veya göçe neden olan temel bir neden olarak saptanmıştır. Ücretlerin yükseltilmesi ve maddi diğer olanakların sağlanması sağlık sektöründe çalışanları tutmak için temel maddi güdüleyiciler olarak belirlenmiştir (56).

Mesleki gelişim olanaklarının yetersiz olması, çalışanların iş tatminsizliğine neden olan faktörler arasında sıralanmak-

tadır. Bu, özellikle meslektaşlarından ve destekten izole edilmiş kırsal veya uzak alanlarda çalışan sağlık çalışanları için geçerlidir. Örneğin, Avustralya'da kırsal kesimde çalışan ebelerle yapılan kalitatif bir çalışma, sürekli mesleki gelişim ve sürekli bir öğrenme kültürünün olmasının, ebelerin işyerlerinde ve mesleklerinde kalması için önemli stratejiler olarak görüldüğünü ortaya koymaktadır (56).

## Sonuç

Temel amacı hastalıkları tedavi etmek, nüfusun sağlığını korumak ve geliştirmek olan sağlık sisteminin bu amaca ulaşabilmesi yeterli sayı ve nitelikte sağlık insan gücü kapasitesine sahip olmasıyla gerçekleşebilir. Ancak sağlık insan gücünü sistemde sürekli kılmak ülkelerin sahip olduğu sosyo ekonomik, kültürel, politik vb. faktörler tarafından belirlenmektedir. Nitekim son yıllarda uluslararası kuruluşların da gündemlerine aldıkları sağlık insan gücünün göçüyle birlikte dünya sağlık politikası gündeminde tartışılır hale gelmiştir.

Bu makalede sağlık çalışanlarının uluslararası düzeydeki göçünün nedenleri ortaya konulmaya çalışılmıştır. Göçün nedenlerini anlamak göçü rasyonel bir şekilde yönetebilmenin ön koşulu niteliğindedir. Yapılan birçok çalışmada sağlık çalışanlarının göçünü etkileyen pek çok faktör olduğu bulunmuştur. Bu faktörler arasında; ekonomik ve politik faktörler, küreselleşme, teknolojik gelişmeler, toplumun artan beklentileri, nüfusun yaşlanması ve hastalık yapılarının değişmesi, AB dinamikleri ve uluslararası kuruluşlar gibi üst plandaki faktörler ile daha yüksek gelir kazanma isteği, ülkelerindeki ailelerine döviz gönderme fırsatı, daha iyi çalışma koşulları, daha iyi donatılmış sağlık sistemlerinde çalışma isteği, kariyer ve ileri eğitim fırsatları, kaliteli bir yaşam ve aile için daha iyi bir gelecek gibi alt plandaki faktörler gelmektedir.

"Teşekkür: Bu makale ağırlıklı olarak yazarın doktora tezine dayalı olarak hazırlanmıştır. Bu vesile ile tez danışmanım Prof. Dr. Sıdika Kaya'ya katkılarından dolayı teşekkür ederim."

## KAYNAKLAR

1. WHO. Working together for health. World Health Organization, Geneva, 2006a.
2. OECD. Immigrant health workers in OECD countries in the broader context of highly skilled migration. International Migration Outlook SOPEMI 2007.
3. GHW. The Global Health Worker Crisis: Global Health Watch 2005-2006. An Alternative World Health Report, Zed Books, London /New York, 2005; p. 119-134, www.ghwathc.org/2005report.
4. Mullan F. The Metrics of the Physician Brain Drain. The New England Journal of Medicine, 353 (17), October 27, 2005: 1810-8.
5. ILO. Towards a fair deal for migrant workers in the global economy. International Labour Conference, 92 nd Session 2004, Report VI, Geneva, 2004.
6. Miller E.A., Laugesen M, Lee S.Y. et al. Emigration of New Zealand and Australian Physicians to the United States and the International Flow of Medical Personnel”, Health Policy, 1998; 43(3): 253-270.
7. McElmurry B.J, Solheim K, Kishi R, et al. Ethical Concerns in Nurse Migration. Journal of Professional Nursing 2006; 22(4): 226-35.
8. Öcek Z, Aksu F, Gürsoy Ş.T. Sağlık Emek Göçünün Dinamikleri, Toplum ve Hekim, Mayıs-Haziran 2008; 23 (3): 184-193.
9. Buchan J. How Can the Migration of Health Service Professionals be Managed so as to Reduce any Negative Effects on Supply? Policy Brief, WHO Regional Office for Europe 2008, [http://www.euro.who.int/document/hsm/7\\_hsc08\\_epb\\_10.pdf](http://www.euro.who.int/document/hsm/7_hsc08_epb_10.pdf).
10. WHO. Workshop on global health workforce strategy. Annecy, France, 9-12 December 2000, World Health Organisation, Geneva 7, 2001.
11. McKee M, Mossialos E, Belcher P. The Influence of European Law on National Health Policy. Journal of European Social Policy 1996; 6(4): 263-286
12. WHO. Human resources for health in the WHO European Region, WHO European Regional Office for Europe 2006b; 43.
13. Bundred P, Martineau T, Kitchiner D. Factors affecting the global migration of health professionals. Harvard Health Policy Review 2004; 5 (2): 77-78.
14. Martineau T, Decker K, Bundred P. Briefing note on international migration of health professionals: Levelling the playing field for developing country health systems. Liverpool School of Tropical Medicine, 2003, www.liv.ac.uk/lstm/hsmigration.html.
15. Dubois, C.A., McKee, M. ve Rechel, B. (2006). Introduction: Critical Challenges Facing the Health Care Workforce in Europe (chapter 1). In: Dubois C.A, McKee M, Rechel B, editors. The Health Care Workforce in Europe: Learning from Experience. WHO The European Observatory on Health Systems and Policies 2006; p. 2-18.
16. OECD. The looming crisis in the health workforce: How can OECD countries respond?. OECD Health Policy Studies 2008.
17. RAND. Population implosion? Low fertility and policy responses in the European Union. Research Brief, RAND Europe- Cambridge, 2005, www.rand.org.
18. Lanzieri G. Population and Social Conditions. Eurostat Statistics in Focus 81/2008.
19. WHO. The Kampala Declaration and Agenda for Global Action. World Health Organization Global Health Workforce Alliance, Geneva, 2008.
20. WHO Regional Office for Europe. Investing in the health workforce enables stronger health systems”. Fact sheet 06/07 Belgrade, Copenhagen, 17 September 2007, www.euro.who.int/Document/Mediacentre/fs0607e.pdf.
21. Bagat M, Kauzlaric K.S. Physician labour market in Croatia. Croatian Medical Journal 2006; 47: 376-84.
22. WHO. Migration of health workers. Fact Sheet. No: 301, World Health Organisation, Geneva, 2006c.
23. Buchan J. Health worker migration in Europe: Assessing the policy options. Euro-health 2007; 3 (1): 6-8.
24. Commission of the European Communities. Commission Staff Working Document. Turkey 2008 Progress Report, SEC(2008) 2699 Final, 05.11.2008, Brussels.
25. Official Journal of the European Communities (1993). Council Directive 93/104/EC of 23 November 1993 concerning certain aspects of the organization of working time. Official Journal. L 307, 13/12/1993: 0018 – 0024.
26. Official Journal of the European Communities Directive 2000/34/EC of the European Parliament and of the Council of 22 June 2000 amending Council Directive 93/104/EC concerning certain aspects of the organisation of working time to cover sectors and activities excluded from that Directive. Official Journal of the European Union. 18.11.2003, 2000, L 195/41-45.
27. Alkire S, Chen L. Medical exceptionalism in international migration: Should doctors and nurses be treated differently?. Joint Learning Initiative, Human Resources for Health and The Global Equity Initiative, Harvard University Asia Center, 2004.
28. Bach S. International mobility of health professionals: Brain drain or brain exchange?. Research Paper 2006; 82, United Nations University World Institute for Development Economics Research (UNI\_WIDER).
29. Barış E, McLeod K. Globalization and international trade in the twenty-first century: Opportunities for and threats to the health sector in the South. International Journal of Health Services 2000; 30(1): 187-210.
30. Demirkan M. Ulus devlete çalım. Cumhuriyet Gazetesi 2001; 9 Haziran: 6.
31. WTO. The GATS: Objectives, coverage and disciplines. 2001, www.wto.org.
32. Yıldırım H.H, Yalçın T. Küreselleşme ve uluslararası ticaret: Uluslararası sağlık politikasında değişen dinamikler. 4. Ulusal Sağlık ve Hastane Yönetimi Sempozyumu Kitabı; 27-28 Eylül, 2001; İstanbul, Türkiye.
33. Eastwood J.B, Conroy R.E, Naicker S, et al. Loss of health professionals from Sub-Saharan Africa: The pivotal role of the UK. Lancet May 28, 2005; 365: 1893-1900.

34. Padarath A, Chamberlain C, McCoy D, et al. Health personnel in Southern Africa: Confronting maldistribution and brain drain. In Loewenson R, Thompson C, editors. South Africa, UK, Canada, Regional Network for Equity in Health in Southern Africa (EQUINET), Health Systems Trust (South Africa), MEDACT (UK), International Development Research Centre (Canada), EQUINET Discussion Paper 2003; 3: 1-41, <http://www.queensu.ca/samp/migrationresources/braindrain/documents/equinet.pdf>.
35. Skar M. Mobility in the European health sector: The role of transparency and recognition of vocational qualification. Cedefop Panorama Series, European Communities, 2001.
36. Paton C, Berman P.C, Busse R, et al. The European Union and Health Services: Summary. In: Busse R, Wismar M, Berman P.C, editors. The European Union and Health Services: The Impact of the Single European Market on Member States. IOS Press; 2002. p. 1-17.
37. Arango J. Explaining migration: A critical view. *International Social Science Journal* 2000; 165:283-296.
38. Buchan J. Migration of Health Workers in Europe: Policy Problem or Policy Solution. In: Dubois C.A, McKee M, Nolte E, editors. *Human Resources for Health in Europe*. World Health Organization 2006 on behalf of the European Observatory on Health Systems and Policies, Open University Press, Maidenhead, 2006; p.41-62.
39. Ray K.M, Lowell B.L, Spencer S. International health worker mobility: Causes, consequences, and best practices. *International Migration* 2006; 44(2): 181-200.
40. Buchan J, Perfilieva G. Health worker migration in the European Region: Country case studies and policy implications, EUR/05/5000000, Division of Country Support WHO Regional Office for Europe Copenhagen, 2006, <http://www.euro.who.int/document/e88366.pdf>.
41. Gerlinger T, Schmucker R. Transnational migration of health professionals in the European Union. *Cad.Saude Publica, Rio de Janeiro*, 23 Sup 2, 2007; p. S184-S192.
42. Buchan J, Parkin T, Scholaski J. International Nurse Mobility. Trends and Policy Implications. WHO/EIP/OSD/2003.3, WHO, Geneva, 2003, [http://whqlibdoc.who.int/hq/2003/WHO\\_EIP\\_OSD\\_2003.3.pdf](http://whqlibdoc.who.int/hq/2003/WHO_EIP_OSD_2003.3.pdf).
43. PAHO. Report on technical meeting on managed migration of skilled nursing personnel. Bridgetown, Barbados: Pan American Health Organization 2001.
44. Brown R.P.C, Connell J. The migration of doctors and nurses from South Pasific Island Nations. *Social Science & Medicine* 2004; 58: 2193- 2210.
45. Khadria B. Migration of Highly Skilled Indians: Case Studies of IT and Health Professionals. OECD, Statistical Analysis of Science, Technology and Industry ,STI Working Paper 2004/6.
46. Mensah K, Mackintosh M, Henry L. The Skills drain of health professionals from the developing world: A framework for policy formulation. London, Medact, 2005.
47. Awases M, Gbary A, Nyoni J, et al. Migration of health professionals in six countries: A synthesis report. World Health Organization Regional Office for Africa, 2004, <http://info.worldbank.org/etools/docs/library/206860/Migration%20study%20AFRO.pdf>.
48. Buchan J, Dovlo D. International Recruitment of Health Workers to the UK: A Report for DFID. DFID Health Systems Resource Centre Final Report, 2004, [http://www.dfidhealthrc.org/publications/country\\_information/int-rec-main.pdf](http://www.dfidhealthrc.org/publications/country_information/int-rec-main.pdf).
49. Buchan J, Kingma M, Lorenzo F.M. International migration of nurses: Trends and policy implications. Issue Paper, 2005; 5, Geneva: International Council of Nurses (ICN), [http://whqlibdoc.who.int/hq/2003/WHO\\_EIP\\_OSD\\_2003.3.pdf](http://whqlibdoc.who.int/hq/2003/WHO_EIP_OSD_2003.3.pdf).
50. Hagopian A, Ofosu A, Fatusi A, et al. The flight of physicians from West Africa: Views of African physicians and implications for policy. *Social Science & Medicine* 2005; 61: 1750-1760.
51. Pawlak M.A. Money is not the major factor. Response to J. Burgermeister. Exodus of polish doctors could threaten health system. *British Medical Journal* 2004; 328: 1280.
52. Puttick H. Fear of GP brain drain under new training regime. *The Herald*, 9 November 2005, <http://global.factiva.com>.
53. Wiskow C. Health worker migration flows in Europe: Overview and case studies in selected CEE countries – Romania, Czech Republic, Serbia and Croatia. International Labour Office, Sectoral Activities Programme Working Paper, 2006; WP.245.
54. Jinks C, Ong B.N, Paton C. Mobile medics? The mobility of doctors in the European Economic Area. *Health Policy* 2000; 54: 45-64.
55. Vork A, Kallaste E, Priinits M. Migration intentions of health care professionals: The case of Estonia. 2004, [www.cenpo.ro/files/11%20Migration.pdf](http://www.cenpo.ro/files/11%20Migration.pdf).
56. Henderson L.N, Tulloch J. Incentives for retaining and motivating health workers in Pacific and Asian countries. *Human Resources for Health* 2008; 6: 18.



# İnce Barsak Hastalıklarında Enteroklizis'in Tanı Değeri

*The Diagnostic Value of Enteroclysis in Small Bowel Disease*

Emine Öztürk<sup>1</sup>, Cüneyt Yücesoy<sup>1</sup>, Yıldırım Songür<sup>2</sup>, Alper Dilli<sup>1</sup>, Tahsin Edgüer<sup>1</sup>, Meltem Özdemir<sup>1</sup>, Baki Hekimoğlu<sup>1</sup>

<sup>1</sup>S.B. Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Radyoloji Kliniği

<sup>2</sup>S.B. Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Gastroenteroloji Kliniği

**Amaç:** İnce barsak hastalıklarında enteroklizisin tanısındaki değerini araştırmak.

**Gereç-Yöntem:** Üst ve alt gastrointestinal sistem değerlendirmesi ile nedeni açıklanamayan abdominal ağrılar, kronik diare, nedeni açıklanamayan ancak primer ince barsak hastalığı olasılığı taşıyan kilo kaybı, halsizlik, anemi gibi yakınma ve bulguları olan yaşları 15-84 (ort yaş 47.5) arasında değişen 9'u erkek, 7'si kadın toplam 16 hastaya; baryum sülfat ve metil sellüloz eriyiğinin kullanıldığı Herlinger tekniği ile çift kontrast enteroklizis incelemesi yapıldı.

**Bulgular:** Dört olguda malabsorbsiyon bulguları (ince barsak segmentlerinde dilatasyon, motilitede artış, mukozal sıvanmada azalma), Crohn hastalığı tanısı alan 3 olgudan ikisinde; terminal ileumda rijidite, distal kesimde ülserler, bir olguda kolon ½ distal kesiminde haustrasyon kaybı izlendi. Bir olguda askarise ait dolum defekti, 1 olguda çekum kitlesinin invazyonuna sekonder terminal ileumda rijidite ve mukozal düzensizlik, 1 olguda foldlarda kalınlaşma, 2 olguda ince barsak segmentlerine dıştan bası bulgusu, 2 olguda normal bulgular, 1 olguda motilitede azalma, 1 olguda terminal ileumda geçirilmiş operasyona sekonder değişiklikler izlendi.

**Sonuç:** Enteroklizis, endoskopik ve radyolojik inceleme olanaklarının sınırlı olduğu ince barsak hastalıklarının tanı ve ayırıcı tanısında yüksek doğruluk oranlarına sahip, oldukça duyarlı bir inceleme yöntemidir.

**Anahtar Sözcükler:** *İnce barsak, Enteroklizis, Metil sellüloz*

**Objective:** To Investigate The Diagnostic Value of Enteroclysis in Small Intestine Diseases.

**Material and Method:** A total of 16 patients, 9 of which were male and 7 of which were female with an age range from 15 to 84 (average 47.5) with abdominal pain which could not be explained by examining the upper and lower gastrointestinal system, chronic diarrhea, obscure weight loss but suspected small intestine disease, asthenia, anemia, were investigated with double contrast enteroclysis examination using Herlinger method in which barium sulphate and methyl cellulose solution were used.

**Results:** In four cases malabsorption findings (dilation in small intestine segments, increase in motility, decrease in mucosal involvement); in 2 out of 3 cases with known Crohn disease rigidity in terminal ileum, ulcers in distal part; in one case loss of haustration in distal half of the colon were detected. In one case filling defect by an ascaris; in one case rigidity in secondary terminal ileum to the invasion of cecum tumor and mucosal disorder; in one case thickening of folds; in two cases findings of external impression to small intestine segments; in two cases normal findings; in one case decrease in motility; in one case secondary changes to the operation in the terminal ileum were detected.

**Conclusion:** Enteroclysis is an highly sensitive method of examination which has high accuracy rates at the diagnosis and differential diagnosis of small intestine diseases whose endoscopic and radiological examinations are limited.

**Key Words :** *Small intestine, Enteroclysis, Methyl cellulose*

Başvuru tarihi: 12.02.2010 • Kabul tarihi: 11.05.2010

İletişim

Emine Öztürk  
S.B. Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi Radyoloji  
Kliniği  
Gsm : 0 533 422 92 71  
E-Posta Adresi: ozturkemn@yahoo.com

Anatomisi ve lokalizasyonu nedeniyle ince barsak, gastrointestinal sistemin radyolojik olarak incelenmesi en zor kısımdır. Bu uzun, aralıklı olarak kasılan, sınırlı bir alanda kendi üzerine dolanmış, sıvı içeren organın mukozal detayını de-

monstre etmek ise daha da zordur.

Baryumlu grafiler, ultrasonografi (US), bilgisayarlı tomografi (BT) ve Manyetik rezonans (MR) görüntüleme, anjiyografi ince barsakların radyolojik in-

celemesinde kullanılan modalitelerdir. Yeni görüntüleme metodları, ince barsağın değerlendirilmesinde radyolojiye ek boyutlar getirmiştir. Ağızdan verilen baryum ile yapılan ince barsak tetkiki yerine, kateter aracılığı ile kontrast maddenin doğrudan duodenojejunal bileşkeye verildiği selektif ince barsak tetkikleri, yani “enteroklizis”, kullanılmaya başlanmıştır.

Enteroklizis, sadece baryum kullanılarak “tek kontrastlı enteroklizis” şeklinde 1971’de Sellink tarafından tanıtılmıştır (1). Kontrast madde olarak baryum ve ardından da metil sellüloz verilerek gerçekleştirilen “çift kontrastlı enteroklizis” yönteminin kullanımını, Herlinger yaygınlaştırmıştır (2).

Bu çalışmada, karın ağrısı, diare, anemi, melana, parsiyel barsak tıkanıklığı gibi gastrointestinal sistem yakınma ve bulgularıyla başvuran olgularda enteroklizis tetkikiyle elde edilen radyolojik bulgular, klinik ve/veya histopatolojik kesin tanı ile karşılaştırılarak, enteroklizis yönteminin ince barsak hastalıklarının tanısındaki değerinin araştırılması amaçlanmıştır.

## Gereç ve Yöntem

Üst ve alt gastrointestinal sistemin radyolojik ve endoskopik muayenesi ile nedeni açıklanamayan abdominal ağrılar, kronik diare, nedeni açıklanamayan ancak primer ince barsak hastalığı olasılığını taşıyan kilo kaybı, halsizlik, anemi gibi yakınma ve bulguları ile, bölümümüze çift kontrastlı enteroklizis ile tetkik için gönderilen 16 hasta, endikasyon protokolü dahilinde çalışmaya alındı. Olguların 9’u erkek, 7’si kadın olup, yaşları 15-84 arasında değişiyordu (ortalama yaş: 47.5).

Olguların klinik izlemleri sırasında işlem öncesi tüm hastalara ultrasonografi, 3 olguya işlem sonrası bilgisayarlı tomografi (BT) ve 1 olguya işlem sonrası üst gastrointestinal sistemin baryumlu incelemesi uygulandı.

İnce barsağın enteroklizis yöntemi ile incelenmesinde, %80’lik baryum sülfat ve

%5’lik metil sellüloz eriyiğinin kullanıldığı Herlinger tekniği esas olarak alındı.

Hastalara tetkikten bir gün önce çekum ve sağ hemikolonun temizlenmesi amacıyla bol sıvılı, posa bırakmayan gıdalar almaları önerildi. Böylece çekumun da incelenmesi sağlandı.

Aşağıdaki malzemeler tetkik öncesinde hazırlandı:

1. Baryum sülfat (Ba SO<sub>4</sub>) solüsyonu:

%80 w/v konsantrasyonda 250-300 ml Ba SO<sub>4</sub> hazırlanarak 50 ml’lik enjektörlere çekildi.

2. Metil sellüloz solüsyonu:

Metil sellüloz eriyiğinin hazırlanışında; 10 gramlık metil sellüloz tozu yaklaşık 85-90 C derecede 400 ml su ile, toz iyice ıslanıp karışmaya kadar, karıştırılarak ısıtıldı. Daha sonra 1.6 lt’ye ulaşmaya kadar soğuk su eklendi. Solüsyonun fungostatik aktivitesinin olmaması nedeniyle, eğer hemen kullanılmayacaksa buzdolabında saklandı. Kullanımdan önce tüm solüsyonun oda ısısında olması sağlanacak şekilde 400 ml ılık su ilave edildi ve 50 ml’lik enjektörlere çekildi.

3. Maglinter balon enteroklizis seti:

160 cm uzunluğunda 13 French çapında, 6 yan delik ve reflüyü önleyici lateks balona sahip polivinilklorid kateter ve teflon kaplı kılavuz telden oluşan sonda hazırlandı.

4. %20 lik benzocaine:

Peroral kateterizasyon öncesinde orofarinkste topikal anestezi için sağlandı.

10 mg’lik metoclopramide, mide tonusu ve motilitesini arttırmak, piloru gevşetmek amacıyla IV vermek üzere hazırlandı.

Peroral kateterizasyon öncesinde orofarinkse %20’lik benzocaine ile topikal anestezi uygulandı. Hasta oturur pozisyonda, baş hiperfleksiyonda iken peroral yolla kateter yutturuldu ve yutkunma refleksiyle oluşan peristaltik dalgalar ile mideye kadar iler-

letildi. Kateterin ösafagusta takılması durumunda kateter biraz geri çekilerek veya kateterin geri çekilmesi sırasında kılavuz telin ilerletilmesinden oluşan “double back manevra” ile kateter düzleştirildi.

Kardiyaya ulaşıldığında duodenuma geçiş görülünceye kadar floroskopik olarak kateterin ilerletilmesi takip edildi. Transgastrik pasaj için hasta sağ lateral dekubitus pozisyonuna yatırılarak floroskopik baskı altında kateterin büyük kurvatura yaslanarak ilerlemesi ve pilordan geçerek duodenuma yönelmesi sağlandı. Kateter mide fundusunda veya antrumda kıvrıldığında, double-back manevrasından yararlanıldı.

Uygulamalarımızda pilordan geçişte zorluk ile karşılaşıldığında; hasta sol lateral dekubitus pozisyonunda yatırılıp bulbus duodeninin hava ile dolması sağlandı. Yeterli distansiyon sağlanmadığında ise hava enjekte edilerek bu pozisyonda superior duodenal fleksura da açıldığından kateterin duodenum içinde kolaylıkla ilerlemesi sağlandı. İ inferior duodenal fleksuradan geçişte zorluk ile karşılaşıldığında tekrar double-back manevrasından yararlanıldı.

Duodenojejunal bileşkede zorluk ile karşılaştığımızda hasta diz dirsek pozisyonuna getirildi, böylece retroperitoneal duodenal parça rahatlayarak lümenin genişlemesi sağlandı. Ancak bu pozisyonun uygulanmasını tolere edemeyen hastalar sol semipron pozisyonda yatırılarak derin insprumda ve hasta öksürtülerek jejunuma geçiş sağlandı.

Proksimal jejunuma ulaşıldıktan sonra kateterin distalindeki balon 18 cc. hava enjekte edilerek şişirildi, böylece uygulanacak baryum ve metil sellülozun duodenum ve mideye reflüsü engellendi.

Kateterin dışarıda kalan ucundan yaklaşık 200-250 cc. %80 w/v volümlük baryum sülfat solüsyonu 50 ml’lik enjektörlerle dakikada ortalama 75 ml. hızla gönderildi. Kontrast maddenin verilmiş hızı hastanın barsak motilitesine göre ayarlandı. Malabsorbsiyon gibi barsak sekresyonlarının arttığı durumlar-

da verilen kontrast madde miktarı da artırıldı.

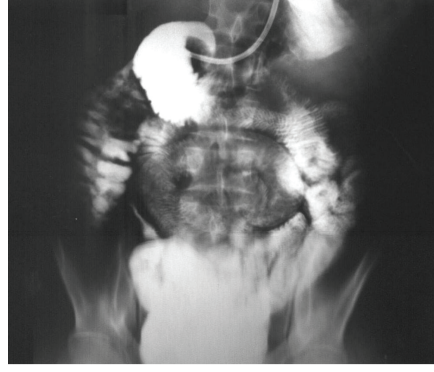
İleumun tüm segmentlerinin baryum ile dolduğu floroskopik olarak görüldükten sonra %0.5 lik hidroksi-propil-metil selüloz dakikada 80-100 ml. hızla enjekte edildi. Tüm ince barsak ansları gerilip çift kontrastlı görüntü sağlanıncaya kadar enjeksiyon sürdürüldü. Genellikle yaklaşık 1500-2000 ml. metil sellüloz, terminal ileuma kadar ince barsakların çift kontrastlı görüntülerini elde etmek için yeterli oldu. Soğuk solüsyonlar, peristaltizmi hızlandırıp reflüye, hastanın kusmasına ve kramp şeklinde karın ağrılarına sebep olacağından, baryum ve metil sellüloz solüsyonlarının ısısının yaklaşık vücut sıcaklığında olmasına dikkat edildi ve bu amaçla her iki solüsyon tetkik öncesi ısıtıldı.

Metil sellüloz enjeksiyonunda önce tek kontrastlı fazda skopik olarak barsak motilitesi değerlendirildi ve patolojik herhangi bir lezyon kuşkusu mevcut değil ise grafi alınmadı.

Metil sellüloz enjeksiyonundan sonra, yani çift kontrastlı fazda terminal ileum ve uygun görülen ansların spot grafile-ri alındı. Gereğinde kompresyon uygulandı, jejunal ve proksimal ileal ansların değerlendirilmesi için hasta hafif sağa, distal ileal anslar için ise sola döndürüldü. Pelvik yerleşimli ileal ansları değerlendirmek için lateral ve trendelenburg pozisyonunda kompresyonlu grafler çekildi. Tetkik sonunda, prone pozisyonunda masa üstü filmi alındı.

Kateter balonundaki hava aspire edilerek kateter geri çekildi ve işleme son verildi (Duodenumun görüntülenmesi gereken olgularda kateter duodenum orta kesimine kadar geri çekilerek baryum ve metilsellüloz verilerek spot grafler alınır. Mideye yoğun reflü izlenen olgularda da kateter mideye kadar geri çekilerek mide içeriği aspire edilir).

Olgu grubunun değerlendirilmesinde, skopi sırasında ince barsakların motilitesi ve geçiş süresi incelendi. Elde olunan radyogramlarda jejunum ve ileum anslarının lümen genişlikleri, duvar



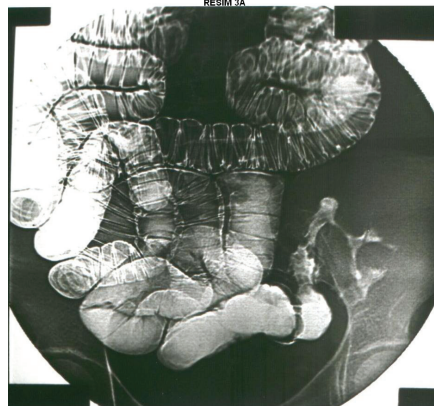
**Şekil 1:** Orta jejunal ve ileal segmentlerde seperasyon, terminal ileumda düzensiz konturlu daralma izlenmektedir. Bu bulguların mezenterik tüberküloza sekonder olduğu saptandı.

kalınlıkları ve konturları; plika sirkülarislerin sayısı ve kalınlığı; plikalar arası mesafeler ve mukozal pattern değerlendirildi ve intraluminal dolunun defekti veya fazlalığının, ekstra lümenal basının ve parsiyel veya total obstrüksiyonun varlığı araştırıldı.

## Bulgular

Radyolojik olarak patolojik lezyon saptanan olguların en geniş alt grubunu malabsorbsiyon olguları oluşturmaktaydı. Kronik diare, kusma, malabsorbsiyon kliniği ile başvuran dört hastanın değerlendirilmesinde; olguların tümünde ince barsak segmentlerinde dilatasyon, üç olguda motilitede artış saptanırken, bir olguda motilitede azalma, iki olguda mukozal sıvanmada azalma saptandı.

Yaygın karın ağrısı şikayeti ile başvuran,



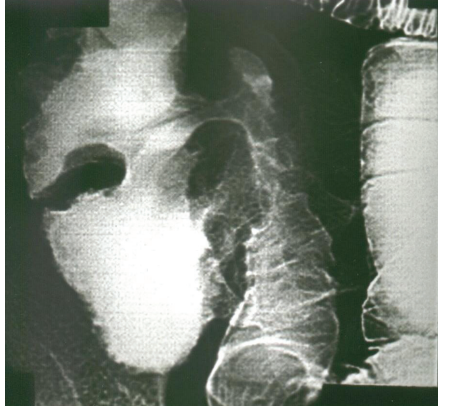
**Şekil 3(a, b) :** Crohn hastalığı tanısı alan olgunun prone pozisyonunda alınan erken dönem grafisinde; jejunal ve proksimal ileal segmentlerinin normal olduğu, terminal ileumda mukozal düzensizlik (oklar) (a), geç dönem grafisinde ise terminal ileumda kaldırım taşı görünümü (oklar) ve terminal ileumun kolonik duvarında (gül dikenli) ülserler (oklar) izleniyor.



**Şekil 2:** Crohn hastalığı ön tanısı ile incelenen olgunun enteroklizis tetkikinde ince barsak segmentlerinin normal olduğu, ancak kolonun distal 1/2 kesiminde rijidite ve haustrasyon kaybı izleniyor. Olgu kolon tutulumu gösteren Crohn hastalığı ile uyumlu idi.

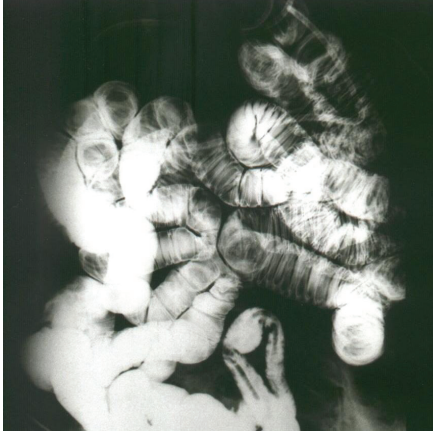
klirik ve radyolojik olarak Crohn hastalığı düşünülen olgunun enteroklizis tetkikinde orta jejunal ve proksimal ileal segmentlerde seperasyon, terminal ileumda düzensiz konturlu daralma saptandı (Şekil 1).

Kanlı-mukuslu ishal, sağ alt kadranda ağrısı şikayeti ve yine kanlı-mukuslu ishal yakınması olan Crohn hastalığı ön tanısı ile enteroklizis uygulanan iki olgudan birincisinde terminal ileumun 6 cm uzunluğunda bir segmentte rijidite ve bu segment distal kesiminde ülseri düşündürülen mukozal düzensizlik saptandı. İkinci olgunun değerlendirmesinde ise ince barsak segmentlerinin lümen genişliklerinin, pili sayı ve kalınlıklarının normal olduğu ancak opak ilaç



ve metilsellülozun kolon segmentlerini doldurmasını takiben alınan grafilerde; transvers kolon orta kesiminin distalindeki kolon segmentlerinde hastrasyon kaybı ve rijidite varlığı saptandı (Şekil 2). Üçüncü olguda ise terminal ileum konturlarında ülserlere (gül dikenli şeklinde) sekonder düzensizlik ve mukozal nodüllere bağlı kaldırım taşı manzarası izlendi (Şekil 3 a, b).

Üst gastrointestinal sistemi ve kolonun konvansiyonel incelemelerinde pozitif bulgu saptanmayan kronik karın ağrısı şikayeti ile başvuran olgunun enteroklizis tetkikinin tek ve çift kontrast aşamalarında tüm ileal segmentlerde askarise ait lineer dolma defektleri saptandı (Şekil 4).



**Şekil 4:** Kronik karın ağrısı ile araştırılan olgunun ileal anslarında askarise ait dolma defekti izleniyor.



**Şekil 5:** İntestinal lenfoma tanısı alan olgunun jejunal segmentlerinde yaygın pili kalınlaşması izleniyor.

Sağ alt kadran ağrısı etiyolojisi araştırılan olgunun enteroklizis incelemesinde floroskopik olarak pasajda yavaşlama, ince barsak anslarında minimal dilatasyon (lümen çapı üst sınırdadır), terminal ileumda rijidite, mukozal düzensizlik saptandı.

İntestinal lenfomanın araştırıldığı karın ağrısı, kilo kaybı şikayeti ile enteroklizis tetkikine alınan olguda jejunal segmentlerde dilatasyon ve pililerde diffüz kalınlaşma (3 mm) saptandı (Şekil 5).

Kilo kaybı, karın ağrısı ile radyoloji kliniğine refere edilen olgunun enteroklizis tetkikinde kateterizasyon sırasında duodenum birinci ve ikinci kısmında zorluk ile karşılaşıldı. Enteroklizis ile jejunum ve ileum segmentlerinin normal olarak değerlendirilmesini takiben kateter mideye kadar geri çekildi; opak ilaç verilerek alınan grafilerde duodenum birinci ve ikinci kısım lümeninin eksternal basya bağlı daraldığı saptandı.

Üç yıl önce gastrik operasyon geçiren postprandial ağrı, bulantı, kusma şikayetleri nedeniyle subileus ön tanısı düşünülerek incelemeye alınan hastanın enteroklizis tetkikinde ince barsak segmentleri lümen çapları, duvar kalınlıkları, pili sayı ve kalınlıkları normal olup motilitede azalma dışında bir bulgu saptanmadı.

Behçet hastalığı nedeni ile takipte olan, iki yıl önce ileal ülserlere sekonder gelişen intestinal perforasyon sebebiyle opere edilen (terminal ileum rezeksiyonu ve ileokolostomi) hastanın kontrol amacıyla yapılan enteroklizis incelemesinde; jejunal ve proksimal ileal segmentler normal olarak izlendi. Terminal ileumun rezeke edilmiş ve kalan ileum segmentinin çıkan kolon orta kesimine ağzlaştırılmış olduğu saptandı.

Kronik diare, karın ağrısı nedeni ile tetkik edilen iki olgunun enteroklizis bulguları normal olarak değerlendirildi.

Olgulara ait klinik ve radyolojik bulgular tabloda özetlendi (Tablo 1).

## Tartışma

Gastrointestinal sistemin radyolojik olarak

değerlendirilmesinde ince barsaklar, anatomik ve fizyolojik özellikleri nedeniyle, en çok sorun yaratan bölümdür. İnce barsak pasaj grafilerinde fizyolojik bir bariyer olan pilor, oral yolla verilen kontrast maddenin geçiş hızını azaltmakta ve barsakların yeterli dilatasyonuna engel olmaktadır. Ek olarak transit süresinin uzun olduğu veya sekresyonun arttığı durumlarda, kontrast maddenin flokulasyonu ve segmentasyonu neticesinde, mukozal yüzeyin ve ansların detaylı incelenmesi konvansiyonel ince barsak tetkikinde yanlış yorumlara neden olabilmektedir (3).

Enteroklizis, yaygın olarak kullanılan ancak yukarıda sözü edilen dezavantajlara sahip konvansiyonel ince barsak pasaj grafilerinin yerine tercih edilmektedir. Çift kontrast enteroklizis ilk kez Herlinger tarafından 1978 yılında uygulanmıştır. Bu tetkikte çift kontrast görüntü metil sellüloz ile sağlanmıştır (2). Baryum enjeksiyonunu takiben verilen metil sellüloz, önündeki baryumu iterek (baryum içine diffüzyonu az olduğu için) barsak lümeninin genişlemesini ve kontrastın mukozaya adezyonunu sağlar. Metil sellüloz eriyiğinin transparan özelliği sayesinde, özellikle pelvik yerleşimli ince barsak ansları süperpozisyonlarına rağmen iyi görüntülenirler. Ayrıca metil sellüloz absorbe olmaz ve laksatif etkisi nedeniyle baryumun katılaşmadan atılmasını sağlar.

Enteroklizis tekniğinin ince barsak hastalıklarının tanısındaki değerinin araştırıldığı çalışmamıza alınan 16 olgunun 2'inde enteroklizis normal olarak değerlendirilmiştir. Klinik ileri tetkiklerde ve izlemde bu olguların hiçbirinde ince barsakta patolojik lezyon saptanmamıştır. Bu sonuç da, literatürde vurgulandığı gibi, enteroklizis tekniğinin yüksek gerçek negatiflik özelliğini yansıtmaktadır (4, 5). Bu 2 olgumuz histopatolojik olarak nonspesifik kolon inflamasyonu tanısı aldı ve şikayetleri bu tanıya sekonder olarak değerlendirildi.

Malabsorbsiyon tanısı klinik bulgulara ve biyokimyasal testlere dayanarak konulur. Klinik olarak malabsorbsiyon sap-

**Tablo:** Olgulara ait klinik ve radyolojik bulgular

Olgu No	Yaş	Cinsiyet	Şikayet	Enteroklizis bulguları	Tanı
Olgu 1	30	K	Kronik ishal, kusma	İntestinal motilite artışı, ince barsak segmentlerinde dilatasyon, mukozal sıvanmada azalma	Gluten Enteropatisi
Olgu 2	16	E	Kronik ishal	İntestinal motilite artışı, ince barsak segmentlerinde dilatasyon, mukozal sıvanmada azalma	Gluten Enteropatisi
Olgu 3	15	E	Kronik ishal	İntestinal motilitede azalma, barsak segmentlerinde dilatasyon	Gluten Enteropatisi
Olgu 4	22	E	Kronik karın ağrısı	Orta jejunal ve proksimal ileal segmentlerde seperasyon, terminal ileumda düzensiz konturlu daralma	Mezenterik Tüberküloz
Olgu 5	33	K	Kronik ishal, karın ağrısı	Normal	İnce barsak patolojisi saptanmadı
Olgu 6	39	K	Kronik ishal, karın ağrısı	Normal	İnce barsak patolojisi saptanmadı
Olgu 7	22	K	Kanlı, mukuslu ishal	Terminal ileumda rijidite, distal kesimde ülserler	Crohn
Olgu 8	51	E	Kanlı, mukuslu ishal	Normal ince barsak segmentleri, Kolon ½ distal kesiminde haustrasyon kaybı	Crohn (kolon tutulumu)
Olgu 9	56	K	Kanlı-mukuslu ishal, karın ağrısı	Terminal ileumda ülserler ve kaldırım taşı görünümü	Crohn
Olgu 10	35	K	Karın ağrısı	İleal segmentlerde lineer dolun defekti	Askariasis
Olgu 11	76	E	Sağ alt kadran ağrısı	İntestinal motilitede azalma, ince barsak segmentlerinde hafif dilatasyon, terminal ileumda rijidite ve mukozal düzensizlik, çekumda mukozal destrüksiyon	Çekum karsinomunun terminal ileum invazyonu
Olgu 12	33	E	Kilo kaybı, karın ağrısı	Jejunal segmentlerde dilatasyon ve pililerde kalınlaşma	İntestinal Lenfoma
Olgu 13	58	E	Kronik ishal	İntestinal motilitede artış, ince barsak segmentlerinde dilatasyon	Diabetik otonom nöropati
Olgu 14	84	E	Kilo kaybı, karın ağrısı	düodenum 1. ve 2. kısmında dış basıya bağlı daralma	Pankreas başı tümörü
Olgu 15	38	E	Postprandial ağrı, bulantı, kusma	İntestinal motilitede azalma	Pyloroplasti+trunkal vagotomi
Olgu 16	62	K	Kronik ishal	Terminal ileum rezeksiyonu+ ileokolostomi	Enterobehçet

tanan olgularda bunun demonstrasyonu veya malabsorbsiyonun sebebini saptamak ve olası komplikasyonları demonstre etmek için enteroklizis önerilen tetkiktir (6). Primer malabsorbsiyonun yanısıra, ince barsak hastalıklarına sekonder gelişen absorbsiyon bozuklukları da mevcuttur. Ancak klinik olarak malabsorbsiyon kuşkusu olmayan olgularda enteroklizis ile malabsorbsiyon tanısının konulması mümkün değildir. Diğer bir deyişle malabsorbsiyon tanısı için klinik destek şart-

tır. Skopik incelemede motilitenin değerlendirilmesi ile barsak anslarında dilatasyon derecesine, plika sirkülarislerin sayısındaki değişikliklere (jejunumda azalması-psödokolonizasyon, ileumda artması-jejunizasyon), mukozal paternine (mozaik patern) bakılarak tanı konulabilir. Ayrıca, Çöliak hastalığına sekonder malignite gelişiminin saptanabilmesi açısından enteroklizis üstün bir yöntemdir (5).

Çalışmamızda malabsorbsiyon bulguları ile incelemeye alınan 4 olguda 3'ünde

tanı konmuş çöliak hastalığı mevcut idi. Bu olgularda enteroklizis incelemesinde saptanan motilitede artış, ince barsak anslarında dilatasyon ve mukozal sıvanmada azalma ılımlı malabsorbsiyona sekonder bulgular olarak yorumlandı. İnce barsak fold sayısında ve kalınlığında anlamlı değişiklik saptanmaması ise glutensiz diyetle barsağın morfolojik cevabı değerlendirildi. Malabsorbsiyon bulguları ile incelenen diabetes mellitus tanısı olan son olgunun enteroklizis tetkikinde saptan-

nan motilite artışı ve barsak segmentlerinde dilatasyonun otonomik nöropatiye sekonder değerlendirildi.

Crohn hastalığı, gastrointestinal sistemin herhangi bir segmentini tutabilen kronik inflamatuvar bir süreçtir. Klinik çalışmalar hastalığın ince barsağa sınırlı olduğu olgularda semptomların başlangıcı ile tanı arasındaki gecikmenin, en fazla olduğunu göstermektedir (7). Bu çalışmalarda ve diğer bazı yayınlarda aralıklı floroskopi ve kompresyonlar ile elde edilmiş takip ince barsak pasaj grafipleri ile de ince barsağın Crohn hastalığının tanısında tatminkar sonuçlar bildirilirken, enteroklizis ve takip ince barsak pasaj tetkiki arasındaki direkt karşılaştırmalar, enteroklizisin üstünlüğünü göstermektedir (7-10).

Klinik olarak belirlenemeyen Crohn hastalığında enteroklizis, hastalığın varlığını ortaya koyması, tanı aşamasından sonra da hastalığın erken dönem bulgularını, yaygınlığını ve derecesini demonstre etmesi nedeni ile seçilecek spesifik baryumlu tetkik olarak kabul edilmektedir (11). Enteroklizis tekniği ile Crohn hastalığının mukozal veya submukozal evresine uyan erken dönem değişiklikler ve skip lezyonlar gösterilebilmektedir. Maglente ve ark. tarafından 1992 yılında yayınlanan 138 olgulu bir seride, enteroklizisin sensitivite, spesifite ve doğruluk oranı, sırası ile %100, %98.3 olarak bildirilmektedir (7). Çalışmamızda Crohn hastalığı ön tanısı ile inceleme yapıldığımız üç olgudan ikisinde erken dönem Crohn hastalığına ait terminal ileal değişiklikler saptandı.

İnce barsağın Crohn hastalığında ileri dönemde fibrozis ve barsak duvarındaki kalınlaşmaya bağlı striktürler gelişir. Yaygın ülserasyonun neden olduğu irritabiliteye bağlı spazm ve ödem ile oluşan "string sign", konvansiyonel pasaj grafiplerinde gerçek striktürden ayırd edilemez. Ancak enteroklizisde metil sellüloz infüzyonu ile sağlanan barsak lümeninin distansiyonu sayesinde spazm veya ödeme bağlı darlık ile striktür kolaylıkla ayırd edilebilmektedir (7,11). Bu ayırım da klinis-

yene medikal veya cerrahi tedavi tercihiinde yardımcı olmaktadır. Bir olgumuzda kolon segmentlerinde izlenen hastrasyon kaybı ve rijidite Crohn hastalığının kolon tutulumu olarak değerlendirildi.

Ayrıca obstrüksiyon, fistül gibi Crohn hastalığının komplikasyonları nedeniyle opere edilecek hastalarda ameliyat öncesi dönemde hastalığın yaygınlığının saptanmasında, ameliyat sonrası dönemde ise nüksün belirlenmesi, yaygınlığının ve evresinin değerlendirilmesi ve striktür/fistül gibi komplikasyonlarının ortaya konulmasında enteroklizis üstün bir yöntem olarak görülmektedir (12, 13). Enterik sinus traktarının, fistüllerin görüntülenmesinde bilgisayarlı tomografi (BT) enteroklizisin, enteroklizise üstünlüğü bildirilmektedir (14, 15). Barsak duvarındaki ve barsak duvarı dışındaki (flegmon/abse) patolojileri ortaya koymada, BT ile daha iyi yapılabilmektedir (15). Olgularımızda enterik komplikasyona rastlanmadı.

Crohn hastalığında kateterizasyonlu magnetik rezonans (MR) enteroklizis yada sadece oral kontrast verilerek yapılan MR enterografinin değeri bildirilmektedir. Crohn hastalığında; MR enteroklizisin yüzeysel mukozal lezyonları değerlendirmede konvansiyonel enteroklizis ile karşılaştırılabilir değerde olduğu, konvansiyonel enteroklizisdeki radyasyon maruziyetinden kaçınmak için MR enteroklizisin kullanılabilirliği; MR enterografinin, konvansiyonel ve MR enteroklizisten daha az duyarlı olduğu vurgulanmaktadır (16).

İnce barsak obstrüksiyonları enteroklizisin major endikasyonlarından biridir (17, 18). Etiyolojinin saptanmasında, itinalı olarak uygulanan konvansiyonel ince barsak pasaj grafipleri yardımcı olmakla birlikte tetkikte ince barsağın yetersiz distansiyonu nedeniyle başarı oranı düşüktür (18, 19). Yeterli distansiyonun elde edildiği enteroklizis yöntemi ise, intermittan ve parsiyel ince barsak obstrüksiyonlarında, en ideal yöntem olarak kabul edilmektedir (19, 20). Enteroklizisin obstrüksiyonlu olgular-

da bir diğer avantajı da, kateter aracılığı ile tetkik sonrası dekompresyonun sağlanabilmesidir. Ancak yüksek dereceli veya komplet obstrüksiyonlarda, erken cerrahi girişim gerektiğinden, baryumlu tetkikler tercih edilmemektedir. Peristaltik aktivite yokluğu nedeniyle, ileri dönem obstrüksiyonlarda, baryumun lezyon seviyesine ulaşması da uzun sürmektedir. Bu tür obstrüksiyonlarda söz konusu olabilecek gangren kuşkusunda baryum kontrendike olduğundan tanıda BT'den yararlanılmaktadır (21, 22).

Çalışmamızda subileus ön tanısı ile incelediğimiz olgunun değerlendirmesinde obstrüksiyona işaret edecek bulgu saptanmadı. Motilideki azalmanın ve hastanın şikayetlerinin üç yıl önce yapılan bilateral trunkal vagotomiye sekonder olarak değerlendirildi.

İnce barsak tümörlerinin semptomları sıklıkla nonspesifik olduğundan tanı geç konmaktadır. Baryumlu tetkiklerin amacı lezyonun saptanması, morfolojisinin ve lokalizasyonunun belirlenmesidir. İnce barsağın primer ve sekonder tümörlerinin tanısı, küçük dolum defektleri ile intra veya ekstramural kitlelerin saptanması, barsak anslarının enteroklizis yöntemi ile distandı olduğu durumlarda, özellikle ileuma lokalize lezyonlarda, konvansiyonel pasaj grafiplerine göre daha başarılı olmaktadır (13, 23).

Bessette ve ark., literatürde konuyla ilgili en geniş seriyi oluşturan 71 ince barsağın primer malign tümörlü olgusundaki çalışmalarında, tümöre bağlı değişikliğin saptanmasındaki sensitiviteyi takip ince barsak pasaj grafiplerinde %61, enterokliziste ise %95 olarak bildirmektedir. Tümörün gösterilmesindeki sensitiviteyi ise sırası ile %33 ve %90'dır (11).

İnce barsak tümörleri (primer veya sekonder) enteroklizis tetkikinde; kısa segment tutulumlu, lümen irregüleritesi gösteren iyi sınırlı dar segmentler (elma koçanı), polipoid dolum defektleri, ülser kitle, barsak anslarına ekstrensek bası bulgusu şeklinde görülebilmektedir. Sağ alt kadranda ağrı-

sı ile değerlendirmeye aldığımız hastanın enteroklizis incelemesinde izlenen terminal ileumdaki rijidite ve mukozal düzensizliğin, daha sonra yapılan incelemelerde saptanan çekum karsinomunun terminal ileuma invazyonuna sekonder olduğu anlaşıldı. Kilo kaybı ve karın ağrısı nedeni ile inceleme için alınan başka bir olgumuzda kateterizasyon sırasında duodenum seviyesinde karşılaşılan zorluk nedeni ile ince barsak değerlendirmesinin bitimini takiben kateterin geri çekimi sırasında mide ve duodenum grafileri alındı. Bu grafilerde izlenen duodenum 1. ve 2. kısmındaki eksternal bası bulgusunun daha sonraki incelemelerde saptanan pankreas başı lokalizasyonundaki kitle ve karaciğer metastazlarına sekonder olduğu anlaşıldı.

Primer ince barsak lenfomasının, sekonder tutulumdan ayırıcı tanısını radyolojik olarak yapmak mümkün değildir. İnce barsak lenfoması enteroklizis incelemesinde; duvar kalınlığında artış sonucu barsak ansları arasında seperasyon, foldlarda kalınlaşma, ileri dönemde foldlarda silinme ve lümeninde genişleme/daralma bulgularını gösterebilir (11). İntestinal lenfomanın araştırıldığı olgumuzun enteroklizis incelemesinde; mukozal foldlarda kalınlaşma ve lümen çapında artış izlendi. Patolojik değerlendirme sonucu lenfoma ile uyumlu idi.

Tüberküloz, ince barsakları sıklıkla sekonder olarak tutan ve en sık ileoçekal bölgeye yerleşen bir hastalıktır. Radyolojik bulgular hastalığın dönemi ile korelasyon gösterir. En erken değişiklikler mukozal paternde bozulma ve distal ileum kesimlerinde nodüleritedir. Akut dönemde ülser segmentte spazm dominant bulgudur. Ülserler tipik olarak transaksiyel olup iyileşirken annüler striktürlere yol açarlar. Çalışmamızda kronik karın ağrısı şikayeti olan klinik ve radyolojik olarak Crohn hastalığı düşünülen hastanın enteroklizis incelemesinde ince barsak segmentlerinde seperasyon ve terminal ileumda düzensiz konturlu daralma saptandı. US ve BT incelemelerinde saptanan diğer bulgular nedeni ile tüberküloz açısın-

dan araştırılan hastanın patolojik değerlendirme sonucu mezenterik tüberküloz ile uyumlu bildirildi. Enterokliziste saptanan seperasyon ve terminal ileumdaki daralmanın tüberküloz abselerinin yol açtığı basıya ait olduğu anlaşıldı.

Enteroklizis tetkikinin üst gastrointestinal sistemin ve kolonun radyolojik incelemesinde pozitif bulgu saptanmayan gastrointestinal kanamalarında değeri vurgulanmaktadır (24). Çocuklarda Meckel divertikülü, erişkinlerde anji-displazi en sık gastrointestinal kanama nedenidir. Enteroklizis ile Meckel divertikülünün ve diğer ince barsak divertiküllerinin tanısı, diğer yöntemlere göre daha tutarlı bir şekilde sağlanmaktadır (25, 26).

Behçet hastalığı, rekürren oral aftöz ülserler, oküler lezyonlar, deri erüpsiyonları ve genital ülserler ile karakterize, kronik, idiyopatik, sistemik bir hastalıktır. Behçet hastalığı, gastrointestinal segmentte en sık terminal ileum ve çekumu tutar. İleum ve çekumda multipl, farklı derinlik ve boyutta ülserler, ileri dönemde striktürler görülür. Bu ülserler perfore olma eğilimindedir. Çalışmamızda entero-Behçet tanısı ile izlenen ve özgeçmişinde ileal segmentlerdeki ülserlere sekonder ince barsak perforasyonu nedeni ile laparotomi uygulanan olguya kontrol amacıyla uygulanan enteroklizis incelemesinde, terminal ileumun rezeke edilmiş ve rezidü ileal segmentlerin çıkan kolon orta kesimine ağızlaştırılmış olduğu saptandı.

Tüm diğer tetkiklerde olduğu gibi enteroklizisde de bazı potansiyel komplikasyonlar mevcuttur. Ciddi komplikasyonlar kateterizasyon esaslarının uygulanması ve farklı infüzyon hızlarına ince barsağın cevabının kavranması ile önlenir.

Duodenal sondanın kateterizasyonu sırasında mukozal disseksiyon ve perforasyon gibi major komplikasyonlar açısından dikkatli olunmalıdır. Kılavuz tel kateter içerisinde ve kateter ucunun biraz proksimalinde tutulmalıdır. Duodenumdan veya herhangi bir kıvrı-

rımdan geçiş esnasında rehber tel kateter ucundan 4-5 cm. geriye çekilmelidir. Anatomik kıvrımlardan rahatlıkla geçilemediği durumlarda kuvvet veya zorlama uygulanmamalı, suda eriyebilen bir kontrast materyal enjekte ederek tüp pozisyonu değerlendirilmelidir. Kılavuz tel kateterin distal ucundan ileriye itilmemeli ve kateterin distal ucundaki deliklerden dışarı çıkmamalıdır. Bu koşullarda gastrointestinal mukozanın maruz kalabileceği travma, mural penetrasyon ve perforasyon riski azdır. Literatürde enteroklizis komplikasyonu olarak sadece 1 özofageal, 1 duodenal ve 1 ileal perforasyon olgusu bildirilmektedir (13,20).

Minor komplikasyonlar ise nadir değildir. Olguların yaklaşık %10'unda midede substansiel reflü ve ılık olmayan kontrast kullanımına bağlı olarak gelişen kusma, tetkik öncesinde profilaktik olarak IV antiemetik ajan, balonlu kateter ve uygun ısı ve hızda kontrast madde kullanılması ile önlenmektedir. Diğer minör komplikasyonlar arasında metil sellüloz infüzyonu sırasında karında kramp tarzında ağrı, entübasyonda refleks olarak zorlanma ve özellikle yaşlı ve genel durumu kötü hastalarda bronşial aspirasyon sayılmaktadır.

Çalışmamızda hiçbir olguda major komplikasyon gelişmemiştir. Bir olguda tetkik sırasında şiddetli bulantı-kusma oldu (%44.4). Ancak antiemetik kullanımını gerektirmedi.

Enteroklizis tetkikinin kontrendikasyonları ise; komplet obstrüksiyonu olan hastalarda birlikte intestinal iskemi veya infarktın varlığı, spesifik nedenlere bağlı veya reflü sonucu gelişen özofajitlerdir. Mide operasyonu geçirmiş hastalarda da ilk 2 hafta içinde enteroklizis yapılmamalıdır. Üst gastrointestinal trakta ülserasyon veya büyük kitlelere bağlı gelişen striktürlerde de perforasyon riskinden dolayı baryum verilmeden önce pnömoperitoneum olasılığı direkt grafi tetkikleri ile ekarte edilmelidir. Obstrüksiyonlu olgularda enteroklizisin tek kontrendikasyonu, kuşkulu perforasyon veya kolonda

yüksek olasılıklı obstrüksiyondur (19).

Sonuç olarak enteroklizisin ince barsakların normal olduğu durumları ortaya koymada güvenilirliği yüksektir. İntermittan ve parsiyel ince barsak obstrüksiyonlarının yeri, derecesi ve sebebinin belirlenmesinde enteroklizisin çok değerlidir. İnflamatuvar patolojiler, adeziv bantlar ve tümörler gibi fokal lümen daralmaları, bu teknikle tanınabilirler. Enteroklizis tetkiki ile neoplazi tanısı belirlenen olgular, ekstraluminal yapıların değerlendirilmesi amacı ile BT ve US ile de incelenmelidir. Crohn hastalığının erken dönem tanısında, tanı aşamasından sonra da hastalığın yaygınlığı, derecesi ve komplikasyonları

nın belirlenmesinde enteroklizis üstün bir yöntemdir. Takip ince barsak pasaj grafileri diagnostik amaçla kullanılabilir, ancak hastalıkta mukozal lezyonların ve şiddetinin belirlenmesinde enteroklizis tekniği daha başarılıdır. Çevre yağ dokusu infiltrasyonu, abse ve LAP tanısında ise BT'nin katkısına gereksinim vardır. Klinik malabsorpsiyon tanısını radyolojik olarak desteklemede ve etiolojinin demonstrasyonunda enteroklizis seçilecek yöntemdir. Üst gastrointestinal sistem ve kolonun endoskopik ve radyolojik incelemesi ile etiolojinin saptanamadığı gastrointestinal sistem kanamalarında ince barsakların enteroklizis ile incelenmesi tanıda değerlidir.

Teknik açıdan manipülasyon gerektirdiğinden, konvansiyonel pasaj grafilerine göre zor bir yöntem olan enteroklizis, nadir de olsa perforasyon ve mukozal diseksiyon gibi ciddi komplikasyon riski taşımaktadır. Usulüne uygun ve dikkatli çalışıldığında bu risk hemen hemen tüm olarak ortadan kalkmaktadır.

Endoskopik ve radyolojik inceleme olanaklarının sınırlı olduğu ince barsaklarda, teknik açıdan nispeten güç olan enteroklizisin, bu organ hastalıklarının tanı ve ayırıcı tanısında üstün bir inceleme yöntemi olduğu sonucuna varılmıştır.



## KAYNAKLAR

1. Sellink JL. Thoughts on the radiologic study of the small intestine. *Ned Tijdschr Geneesk.* 1971 Apr 24;115(17):743-8.
2. Herlinger H. A modified technique for the double-contrast small bowel enema. *Gastrointest Radiol.* 1978 Jun 25;3(2):201-7.
3. Gurian L, Jendrzejewski J, Katon R, et al. Small-bowel enema. An underutilized method of small-bowel examination. *Dig Dis Sci.* 1982 Dec;27(12):1101-8.
4. Johnson D. World literature review: Celiac disease: Biopsy or enteroclysis beter for evaluating response to a gluten free diet? *Am J Gastroenterol.* 1997; 92: 715-716
5. van den Bosch HC, Tjon a Tham RT, Goozzen AW, et al. Celiac disease: small-bowel enteroclysis findings in adult patients treated with a gluten-free diet. *Radiology.* 1996 Dec;201(3):803-8.
6. Herlinger H. Radiology in malabsorption. *Clin Radiol.* 1992 Feb;45(2):73-8.
7. Maglinte DD, Chernish SM, Kelvin FM, et al. Crohn disease of the small intestine: accuracy and relevance of enteroclysis. *Radiology.* 1992 Aug;184(2):541-5.
8. Carlson HC. Perspective: the small bowel examination in the diagnosis of Crohn's disease. *AJR Am J Roentgenol.* 1986 Jul;147(1):63-5.
9. Bernstein CN, Boulton IF, Greenberg HM, et al. A prospective randomized comparison between small bowel enteroclysis and small bowel follow-through in Crohn's disease. *Gastroenterology.* 1997 Aug;113(2):390-8.
10. Maglinte DD, Burney BT, Miller RE. Lesions missed on small-bowel follow-through: analysis and recommendations. *Radiology.* 1982 Sep;144(4):737-9.
11. Gore RM. *Textbook of Gastrointestinal Radiology*, WB Saunders Company 1994 Vol 2, Section VII, VIII.
12. Herlinger H. The small bowel enema and the diagnosis of Crohn's disease. *Radiol Clin North Am.* 1982 Dec;20(4):721-42.
13. Maglinte DD, Hall R, Miller RE, et al. Detection of surgical lesions of the small bowel by enteroclysis. *Am J Surg.* 1984 Feb;147(2):225-9.
14. Bender GN, Maglinte DD, Klöppel VR, et al. CT enteroclysis: a superfluous diagnostic procedure or valuable when investigating small-bowel disease? *AJR Am J Roentgenol.* 1999 Feb;172(2):373-8.
15. Maglinte DD, Sandrasegaran K, Lappas JC, et al. CT Enteroclysis. *Radiology.* 2007 Dec;245(3):661-71.
16. Masselli G, Casciani E, Poletti E, et al. Comparison of MR enteroclysis with MR enterography and conventional enteroclysis in patients with Crohn's disease. *Eur Radiol.* 2008 Mar;18(3):438-47. Epub 2007 Sep 25.
17. Massoud TE, Creasy T, Nolan DJ. Contrast radiography in small-bowel obstruction: enteroclysis forgotten? *Surgery.* 1991 Mar;109(3 Pt 1):345-6.
18. Caroline DF, Herlinger H, Laufer I, et al. Small-bowel enema in the diagnosis of adhesive obstructions. *AJR Am J Roentgenol.* 1984 Jun;142(6):1133-9.
19. Maglinte DD, Peterson LA, Vahey TN, et al. Enteroclysis in partial small bowel obstruction. *Am J Surg.* 1984 Mar;147(3):325-9.
20. Maglinte DD, Lappas JC, Kelvin FM, et al. Small bowel radiography: how, when, and why? *Radiology.* 1987 May;163(2):297-305.
21. Frager D, Medwid SW, Baer JW, et al. CT of small-bowel obstruction: value in establishing the diagnosis and determining the degree and cause. *Am J Roentgenol.* 1994 Jan;162(1):37-41.
22. Maglinte DD, Gage SN, Harmon BH, et al. Obstruction of the small intestine: accuracy and role of CT in diagnosis. *Radiology.* 1993 Jul;188(1):61-4.
23. Gourtsoyiannis NC, Bays D, Papaioannou N, et al. Benign tumors of the small intestine: preoperative evaluation with a barium infusion technique. *Eur J Radiol.* 1993 Feb;16(2):115-25.
24. Rex DK, Lappas JC, Maglinte DD, et al. Enteroclysis in the evaluation of suspected small intestinal bleeding. *Gastroenterology.* 1989 Jul;97(1):58-60.
25. Maglinte DD, Chernish SM, DeWeese R, et al. Acquired jejunoileal diverticular disease: subject review. *Radiology.* 1986 Mar;158(3):577-80.
26. Maglinte DD, Elmore MF, Isenberg M, et al. Meckel diverticulum: radiologic demonstration by enteroclysis. *AJR Am J Roentgenol.* 1980 May;134(5):925-32.



# Endothelial Dysfunction In Patients With Chronic Heart Failure And Its Correction Methods.

Kronik Kalp Yetmezlikli Hastalarda Endotel Disfonksiyonu ve Bunu Doğrulayan Yöntemler

Avezov Davlat Kurbanbayevich

Head Of The 1st Cardiology Department Of Tashkent Medical Academy, Uzbekistan

**Background:** Beta-blockers are commonly used to improve endothelial function in patients with chronic heart failure (CHF), however, comparative effectiveness of bisoprolol and carvedilol remains to be clarified.

**Objective:** The purpose of this study was to evaluate the functional state of endothelium in patients with chronic heart failure and the comparative effectiveness of long-term treatment with bisoprolol and carvedilol.

**Methods:** In 100 patients, men (age: 38-60) with myocardial infarction history, complicated by chronic heart failure, we determined vasomotor endothelial function of the brachial artery by assessing endothelium dependant and independent vasodilation, von Willebrand factor (vWf) level. Patients were assigned in two groups both against the background of standard therapy: 1 – 51 receiving bisoprolol, 2 – 49 receiving carvedilol.

**Results:** Against the background of standard therapy with bisoprolol and carvedilol after 6 months, endothelium dependant vasodilation increased significantly, in NYHA Class I by 18,3 and 38,8%; in Class II by 11,1 and 35,7%; in Class III by 34 and 60%, in the 1<sup>st</sup> and 2<sup>nd</sup> groups, respectively. Von Willebrand factor levels were depressed by 4,1 and 10% in NYHA Class I, by 15,3 and 23,3% in Class II. Analyzing vWf level in Class III patients, we observed increased this index by 3,2 with bisoprolol and 25,8% by carvedilol.

**Conclusion:** Depending on the NYHA Classes, endothelial dysfunction exaggerates: reduces endothelium dependant vasodilation, speed characteristics of blood flow, vascular tone and sensitivity of the brachial artery to the shear stress, increases the secretion of von Willebrand factor. In patients with expressed heart failure signs, NYHA Class III, carvedilol demonstrated high efficacy, markedly improving the functional state of the endothelium, positively affecting the functional and humoral markers of endothelial dysfunction.

**Key Words :** *Endothelium dependant vasodilation, Endothelium independent vasodilation, Von Willebrand factor, Carvedilol, Bisoprolol.*

**Ön bilgi:** Kronik kalp yetmezlikli hastalarda endotel disfonksiyonunun düzeltilmesinde betablokerler yaygın olarak kullanılmaktadır, bununla birlikte karvedilol ve bisoprolölün karşılaştırılabilir etkinliğinin açıklığa kavuşması gerekmektedir.

**Amaç:** Bu çalışmada amaç kronik kalp yetmezlikli hastalarda endotel fonksiyonel durumunu değerlendirmek ve uzun süreli bisoprolol ve karvedilol tedavisinin etkinliğini karşılaştırmak

**Metodlar:** Kronik kalp yetmezlikli miyokard infarktüsü öyküsü olan yaşları 38-60 arasında olan 100 erkek hastada, von Willebrand faktörü (vWf) seviyesi, endotele bağımlı olan ve olmayan vasodilatasyonu değerlendirilerek brakial arterin vasomotor endotel fonksiyonlarını tespit ettik. Hastalar (I-51) bisoprolol ve (2-49) karvedilol alan iki gruba ayrıldı.

**Tartışma:** NYHA sınıfına bağlı olarak, endotel disfonksiyonu artar: endotele bağlı vasodilatasyon, kan akımının hız karakteristiği, vasküler tonus, shear strese karşı brakial arterin duyarlılığı azalır, von Willebrand faktörün sekresyonu artar. Kalp yetmezliği bulguları belirgin olan NYHA sınıf 3 hastalarda karvedilölün endotel fonksiyonel durumunu belirgin derecede düzelttiğini, endotel disfonksiyonunun fonksiyonel ve humoral belirteçlerini pozitif yönde etkilediğini göstermiştir.

**Sonuçlar:** 6 ay sonunda standart tedaviye ek olarak bisoprolol ve karvedilol alanlarda endotel bağımlı vasodilatasyonun anlamlı derecede arttığı sırasıyla birinci ve ikinci grup için: NYHA sınıf 1 için %18,3 ve %38,8, sınıf 2 için %11,1 ve %35,7, sınıf 3 için %34 ve %60, vWf seviyeleri ise azalmıştır sırasıyla sınıf 1 de %4,1 ve %10, sınıf 2 de %15,3 ve %23,3, sınıf 3 de bisoprolol ile %3,2, karvedilol ile %25,8 artış izlenmiştir.

**Anahtar Sözcükler:** *Endotele bağlı vasodilatasyon, endotelden bağımsız vasodilatasyon, Von Willebrand faktörü, karvedilol, bisoprolol*

Received: 10.03.2010 • Accepted: 31.03.2010

Corresponding author

Prof. Kamilova Umida Kabirovna  
Deputy Director Of Medical Work In The Specialized Scientific-  
Practical Therapy Center  
Phone : 99 871 234 55 01  
E-mail Address : umida\_kamilova@mail.ru

From the beginning of XXI century, a new direction was clearly marked out, which focused clinicians' attention on the role of endothelial dysfunction (ED) in the formation of chronic heart failure (CHF) (1,2,3). It is commonly known that in the pathogenesis of chronic heart failure, along with neuroendocrine regulation disorders – activation of the sympathoadrenal system (SAS) and renin - angiotensin - aldosterone system (RAAS), endothelial dysfunction plays an important role (4,5), which is characterized by reduced dilation of blood vessels and enhanced vasoconstriction as a result of depressed NO formation, activation of cytokine systems and disorders of vascular wall thrombo - resistance. At present, it is proven that reduced endothelium - dependent vasodilation of vessels, changes in the content of humoral markers of blood, such as von Willebrand factor (VWF), tumor necrosis factor, cytokine and endothelin serve as markers of endothelial dysfunction (6,7).

To date, beta-blockers (BAB), along with angiotensin converting enzyme inhibitors are the primary means of CHF treatment. At present, it is established that BABs have a blocking effect not only on the SAS, but also on several other neurohormonal systems responsible for the progression of heart failure, including - RAAS, endothelin and cytokine systems (8,9,10).

## Methods

We examined 52 patients with postinfarction cardiosclerosis, complicated by chronic heart failure - men aged 38-60 years at the Tashkent Medical Academy, I Clinic, Cardiology Department. Following written informed consent, patients having myocardial infarction with Q wave within 2 months – 3 years were randomly assigned to receive bisoprolol or carvedilol. NYHA classes were determined analyzing six-minute walk test (6'WT) and the scale of assessment of clinical status (SACS). The study did not include patients with diabetes mellitus, cardiac

arrhythmias, and chronic obstructive pulmonary disease. All the patients were divided into two groups: 1 - 51 patients treated on basic therapy (ACE inhibitors, spironolactone, nitrates, aspirin, if necessary, loop diuretics) – and highly selective BAB - bisoprolol (“Concor” Company « Nycomed », Germany); 2 - 49 patients treated on basic therapy and BAB, which has  $\alpha_1$ -,  $\beta_1$ - and  $\beta_2$  - blocking properties - carvedilol (“Dilatrend” Company « Roche », Switzerland). BAB titration was performed from 1.25 to 10 mg / day assigned dose for - bisoprolol and 3,125 to 25-50 mg / day assigned dose for - carvedilol. Control group consisted of 20 healthy volunteers.

The study was approved by the local Ethics Committee.

Vasomotor endothelial function of the brachial artery was assessed by Doppler screening on the unit - Acuson 128 (U.S.) with 7 MHz linear transducer. Brachial artery (BA) was visualized in the longitudinal section, 2-5 cm proximal to the elbow. Blood vessel regulating function of endothelium was studied by assessing endothelium dependant and endothelium independent vasodilation (EDVD and EIVD). Von Willebrand factor in blood plasma was determined by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) using reagents of the company “RENAM” analyzer - “Vidas” (France).

Statistical processing of research results was performed on a personal computer type IBM PC / AT using a spreadsheet package EXCEL 6,0 Windows-95. Parameters were described in the form of: arithmetic mean  $\pm$  standard deviation ( $M \pm SD$ ).

## Results

Baseline 6'WT performance showed that all patients, regardless of NYHA Classes of CHF, had low tolerance to physical load. Patients of the first and second groups with NYHA Class II of CHF had less tolerance by 1,4 and 1,3 times, respectively, compared to

Class I, while Class III - by 2,0 and 2,1 times. Evaluation of the clinical status of examined patients by SACS showed that patients in the first group with Class I CHF had this index as  $3,4 \pm 0,31$  points and in the second group -  $3,5 \pm 0,26$  points, respectively. The study revealed increasing SACS indices along with progression of chronic heart failure: its indices were higher by 58.8% and 147% in patients of the first group with Classes II and III CHF, respectively, compared to the datum of patients with Class I CHF.

After 3 months of observation, 6'WT results showed a significant increase in the distance in all patients, after 6 months this index was normalized in patients with Class I CHF, while Classes II and III CHF had increased walked distances by 29.5 and 30.3% ( $P < 0.001$ ) in the first group and 35,7 and 40,1% ( $P < 0,001$ ) - in the second group. Initial SACS results showed that the patients of the first and second groups had  $3,4 \pm 1,08$  and  $3,5 \pm 0,90$  points, respectively. And it increased with the progression of chronic heart failure: it exceeded Class I CHF by 58.8 and 147% ( $P < 0.001$ ) and by 57 and 142% ( $P < 0.001$ ) in Classes II and III CHF, respectively. Three and six months of bisoprolol treatment improved the clinical status of the patients, the indices of the baseline SACS decreased by 20,5 and 35,2% ( $P < 0.01$ ), 12,9 and 35,2%, 15% and 30.9% ( $P < 0,001$ ) in respective Classes I-III CHF. At the same time, complex treatment with carvedilol also significantly improved the clinical status of the patients. The studied indices decreased from baseline in Classes I-III CHF by 31 and 51.4% ( $P < 0.001$ ), 25.4 and 45% ( $P < 0.001$ ), 21.2 and 40% ( $P < 0.001$ ), in respective 3 and 6 months of observation.

To assess the vasodilating function of endothelium, the examined patients had the parameters of blood flow studied in the brachial artery by evaluating EDVD and EIVD. In patients with Class I CHF, BA diameter was less compared to the control group by

2,4 and 4,8%. Systolic blood velocity (Vs) in BA was significantly decelerated by 19.5 and 18.4% ( $P < 0.01$ ) and diastolic velocity (Vd) by 35% and 38.8% in the first and second groups compared to the control group ( $P < 0.01$ ). Analysis of baseline datum of the resistive index (Ri) - reflecting the state of blood flow resistance, distal to the site of measurement, showed that in patients with Class I CHF, it was significantly higher compared to the control group by 8,8 and 11,7% ( $P < 0.01$ ). Pulse index, indirectly reflecting the vessel tonus, exceeded the indices of the control group by 14.4 and 18.3% ( $P < 0.01$ ). In the control group, EDVD was  $11,4 \pm 1,7\%$ , while patients with Class I CHF in both groups had decreased indices by 23,6 and 25,4%, respectively, compared to the control group. Patients with Class II CHF in both groups had shortened diameter of the BA by 7,3 and 4,9%, decelerated systolic blood velocity in the BA by 27.4% and 26.4%, and diastolic blood velocity by 49.7 and 52.4% ( $P < 0.01$ ) in the first and second groups, respectively, compared to the control group. Average blood velocity was decelerated in patients of the first and second groups with Class II CHF by 32,6 and 32,4% compared to the datum of healthy individuals. These patients had significant higher resistive index compared to the control group by 14.7 and 16.2%, and pulse index by 23.3 and 25.9% ( $P < 0.01$ ) in the first and second groups, respectively. Lessening of EDVD was observed by 36.8 and 38.6%, and the sensitivity index of the BA to the shear stress by 28,5 and 35,7% in patients with Class II CHF compared to the control group.

In patients with Class III CHF in both groups, there were serious disorders of EDVD, indicating a sharp aggravation of endothelial functional state: in the first group, 68% of patients had lessened EDVD, 30% - pathological vasoconstriction was identified and only 2% - it was preserved; in the second group, 70% of patients had lessened EDVD, 27% - pathological vasocon-

striction and only 3% had preserved EDVD. The first and second groups had significant decelerations in systolic blood velocity by 28.2 and 27.3%, diastolic by 62 and 62.2% ( $P < 0.01$ ), respectively, compared to the control group. Decelerated average blood velocity was observed in patients with first and second groups with Class III CHF by 36,2 and 35,6% compared to healthy individuals, making up  $38,7 \pm 1,84$  and  $39,1 \pm 1,1$  cm/s, respectively. The diameter of the BA was shortened by 19.5 and 17.1% in patients of groups 1 and 2. In Class III CHF, EDVD was  $5 \pm 3,9$  and  $4,8 \pm 4,5\%$ , respectively, vs.  $11,4 \pm 1,7\%$  in healthy individuals, that is, depression of this index by 56.5 and 58.2% ( $P < 0.001$ ) was observed. Initial pulse indices of patients with Class III CHF exceeded the indices of the control group by 36.5 and 38.4% ( $P < 0.01$ ). Analysis of the resistive index datum showed that these indices were elevated by 29.6 and 31.2% ( $P < 0.05$ ) in the first and second groups, respectively, compared to the control group. Index of BA sensitivity to the shear stress was decreased by 64.3% ( $P < 0.001$ ) compared to the control group. Changes in the diameter of the BA after nitroglycerine test represent a functional - morphological substrate of endothelium-independent vasodilation (EIVD). Thus, all patients had almost identical reaction to vasodilation. In the first group, EIVD indices were  $14 \pm 2,29$ ;  $14,2 \pm 4,5$  and  $15,8 \pm 5,2\%$  and second -  $15,8 \pm 1,66$ ;  $15,3 \pm 3,6$  and  $15,2 \pm 4,54\%$  in respective NYHA Classes I-III CHF. It may be related to the processes of vascular remodeling in CHF: the predominance of vasoconstrictor reactions during reactive hyperemia test and the consequent reduction of NO formation. And the administration of exogenous NO filled in its deficiency, increasing vasodilation during nitroglycerine testing (9,10).

Against the background of complex treatment with bisoprolol and carvedilol in patients of first and second groups with Class I CHF after 6 months, EDVD increased significantly - by

18,3 and 38,8% ( $P < 0.05$ ), respectively. Noted an increase in the diameter of the BA by 4,6 and 11,9% ( $P < 0.005$ ) on the background of bisoprolol and carvedilol. Systolic blood velocity accelerated by 3.6 and 12.8%, and diastolic by 10.5 and 55%. Average blood flow velocity accelerated significantly from initial by 4,9 and 20,9% ( $P < 0.001$ ). Resistive index decreased by 1.3 and 11.8%, pulse index by - 4,2 and 17,8%. The sensitivity of the BA to the shear stress increased significantly by 30 and 40% ( $P < 0.005$ ), in the first and second groups, respectively. Long-term bisoprolol therapy in patients with Class II CHF promoted an increase of EDVD by only 11,1%, when after carvedilol, it increased significantly - 35.7% ( $P < 0.05$ ), the diameter of BA increased as well: after bisoprolol by 10,5%, and carvedilol by 12.8% ( $P < 0.001$ ). Systolic blood velocity accelerated by 1,4 and 7,9%, diastolic - 13,5 and 35,4%, the average flow velocity accelerated by 3,6 and 12,6% ( $P < 0.001$ ) from the initial. Resistive index decreased by 3,8 and 6,3%, pulse index by 5,4 and 10,6%. The sensitivity of the BA to the shear stress in the first group is almost unchanged, while in the second group it increased by 33.3% ( $P < 0.001$ ). Against the background of complex treatment with bisoprolol and carvedilol in patients with Class III CHF after 6 months, EDVD increased by 34 and 60.4% ( $P < 0.02$ ), respectively, compared to the initial datum. The diameter of the BA lengthened by 6 and 8.8%, respectively ( $P < 0.01$ ). Systolic blood velocity accelerated by 2,7 and 2,9%, diastolic by 15.2 and 30%, the average flow velocity by 4,6% and 6,7% ( $P < 0.01$ ) after administration of bisoprolol and carvedilol, respectively.

Changes in levels of von Willebrand factor is experimentally and clinically proven marker, reflecting the functional state of the endothelium (12,13). Studying baseline levels of VWF in patients with Class I CHF noted elevation by 11,7% and 14,5%, compared to the control group, making up  $125,6 \pm 5,3\%$  and  $128,7 \pm 7,32\%$  in the first and second

groups, respectively, vs.  $112 \pm 13,9\%$  in healthy individuals. In patients with Class II CHF, initial VWF levels were  $158 \pm 3,46\%$  and  $157,3 \pm 3,09\%$  in the first and second groups, respectively, that is, significant increase in this index by 40,5% and 39,9% compared the control group. In patients with Class III, VWF was significantly elevated by 51.4% and 56.3% ( $P < 0.001$ ) compared to healthy individuals, making up  $170,2 \pm 6,37\%$  and  $175,7 \pm 6,37\%$  in patients of the first and second groups, respectively. The level of VWF, determined in blood plasma of patients with chronic heart failure depends on the degree of functional class, the largest of its value was observed in patients with Class III CHF. After treatment with bisoprolol and carvedilol, VWF levels were depressed by 4,1% and 10% ( $P < 0.05$ ) in Class I CHF, by 15,3 and 23,3% ( $P < 0.05$ ) in Class II CHF. In patients with Class III CHF, tendency to elevate VWF level by 3,2% was observed on the background of bisoprolol and a signifi-

cant increase in this index by 25,8% ( $P < 0.05$ ) compared to the initial state on the background of carvedilol.

Thus, in patients with CHF, depending on the severity of CHF, endothelial dysfunction enhances: reduces EIVD, speed characteristics of blood flow, vascular tone and sensitivity of the BA to the shear stress, increases the secretion of von Willebrand factor, which was more expressed in patients with Class III CHF. Comprehensive long-term therapy with bisoprolol and carvedilol in patients with Classes I-II CHF showed improvement of clinical status of patients: lengthened distance of SMWT, improved SACS indices; functional state of the endothelium: an increase in the diameter and velocity of blood flow indices, the sensitivity of the BA to the shear stress, reduced VWF level. In patients with expressed HF signs with Class III CHF, carvedilol demonstrated high efficacy, significantly improving the functional state of the endothelium, positively

affecting the functional and humoral markers of endothelial dysfunction. The positive effect of carvedilol in patients with Class III CHF on the parameters of endothelial dysfunction is associated with its additional  $\alpha 1$ -adrenoblocking, and antioxidant properties of the drug and conforms to datum of other researchers (13,14).

## Conclusions

Long-term therapy with carvedilol and bisoprolol promotes correction of endothelial dysfunction, expressing as improving endothelium - dependent vasodilation, reducing vascular tone, accelerating blood velocity, reducing von Willebrand factor in patients with NHYA Classes I-II of CHF. In patients with Class III CHF, six-month carvedilol therapy significantly improves endothelium-dependent vasodilation, reduces vascular tone, functional activity of platelets and von Willebrand factor level.

## REFERENCES

- Ageev F.T., Role of endothelial dysfunction in the development and progression of cardiovascular disease. *Journal of Heart Failure*. 2003; 4 (1): 22-24.
- Sitnikova M.Y., Endothelial protection in patients with chronic heart failure. *Physio*. 2005; (2) :39-41.
- Drexler H., Horning B. Endothelial dysfunction in human disease. *J.Mol.Cel.Cardiol*.1999; 31: 51-60.
- Farre A.L., Casado S. Heart failure, redox alterations, and endothelial dysfunction. *Hypertension* 2001; 38:1400-1450.
- Vita J. A., Keaney J. F. Endothelial function: a barometer for cardiovascular risk? *Circulation* 2002; 106: 640-642.
- Cowburn P.J., Cleland J.G.F. Endothelin antagonists for chronic heart failure: do they have a role? *Eur Heart J*. 2001; 22 (19) :1772-1784.
- CIBIS-II Investigators and Committees. Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study (CIBIS-II): a randomized trial. *Lancet* 1999; 353 (9146):9-13
- Noguchi N., Nishino K., Niki E. Antioxidant action of the antihypertensive drug, carvedilol, against lipid peroxidation // *Biochem. Pharmacol*. 2000; Vol.59 №9: - P. 1069-1076.
- Fischer D., Rossa S., Landmesser U. et al. Endothelial dysfunctional patients with chronic heart failure is independently associated with increased incidence of hospitalization, cardi transplantation, or death . *Eur. Heart J*. 2005; 26: 65-69.
- Yue T.L., Cheng H.Y., Lusko P.G. et al. Carvedilol, a new vasodilator and beta-adrenergic antagonist, is antioxidant and free radical scavenger. *J. Pharmacol. Exp. Ther*. 1992; Vol. 263: 92-98.
- Ferrari R., Bachetti T., Agnoletti L. et al. Endothelial function and dysfunction in heart failure. *Eur. Heart J*. 1998, 19 (Suppl. G): 41-48.
- Mannucci P.M. Von Willebrand factor. A marker of endothelial damage? // *Atheroscler. Thromb. Vasc. Biol*. 1998; 18: 1359-1362.
- Ruggeri Z.M. Structure and function of von Willebrand factor // *Thrombos. Haemost*.1999; 82:576-584
- Cleland J.C.F., Pennell D.J., Ray S.G. et al. Myocardial viability as a determinant of the ejection fraction response to carvedilol in patients with heart failure (CHRISTMAS trial): a randomized controlled trial. *The Lancet* 2003; 362: 14-21.
- Feuerstein G, Yue T-L, Ma X., et al. Novel mechanisms in the treatment of heart failure: inhibition of oxygen radicals and apoptosis by carvedilol // *Prog Cardiovasc Dis* 1998, 41 (suppl. 1): 17-24.

# Assessment Of Neurohumoral Regulation And Oxidative Stress Indices In Patients With Postinfarction Cardiosclerosis

Postinfarktüs Kardiyosklerozlu Hastalarda Oksidatif Stres Parametreleri ve Nörohumoral Regülasyonun Değerlendirilmesi

Avezov Davlat Kurbanbayevich

Head Of The 1st Cardiology Department Of Tashkent Medical Academy, Uzbekistan

**Purpose:** The purpose of this study was to assess the indices of natriuretic peptide and oxidative stress in patients with CHF.

**Methods:** In 52 patients, men (age: 38-60) with postinfarction cardiosclerosis, complicated by chronic heart failure, we determined levels of NP – NT-pro BNP, malondialdehyde – like activity (MDA), enzymes – catalase and superoxide dismutase (SOD), NO metabolites (NO<sub>2</sub> – NO<sub>3</sub>), NADPH-diaphorase (eNOS), Nitrate reductase (iNOS) and Peroxynitrate (ONOO<sup>-</sup>) in blood plasma of all patients and performed six-minute walk test.

**Results:** Baseline NT-pro BNP was elevated by 2,4 and 3,4 times, MDA level by 2,5 and 3,5 times, formation of ONOO<sup>-</sup> by 2 and 3,1 times, SOD index by 35 and 44,7% in NYHA II – III Classes, respectively, compared to the control group. eNOS was decreased by 24,6 and 42,6%, NO metabolites by 28,6 and 45,4%, catalase level by 37 and 46,3% in NYHA II – III Classes, respectively, compared to the control group.

**Conclusion:** The analysis of NT-pro BNP level has demonstrated its correlation with the NYHA Classes and the severity of oxidative stress. Along with different NYHA Classes, we noted increasing level of natriuretic peptide and enhancing oxidative stress processes, characterized by elevated MDA indices and decreased antioxidant enzymes and NO metabolites.

Key Words : **CHF, Oxidative stress, NT-pro BNP, 6-minute walk test.**

**Amaç:** Kronik kalp yetmezlikli hastalarda oksidatif stres ve natriüretik peptid seviyelerini değerlendirmeyi amaçladık

**Metodlar:** Kalp yetmezliği ile komplike olmuş postinfarktüs kardiyosklerozlu 52 erkek hastada (yaş:38-60), NP-NT-pro BNP, malondialdehid-benzeri aktivite (MDA), enzimler-katalaz ve superoksit dismutaz (SOD), NO metabolitleri (NO<sub>2</sub>-NO<sub>3</sub>), NADPH-diaforaz(eNOS), nitrat rediktaz(iNOS) ve peroksinitrat (ONOO<sup>-</sup>) in kan plazma seviyeleri ölçüldü ve 6 dakika yürüme testi uygulandı.

**Tartışma:** NT-proBNP seviyelerinin NYHA sınıfı ve oksidatif stresin ciddiyeti ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Farklı NYHA sınıflarına bağlı olarak natriüretik peptid seviyesinin ve oksidatif stres ürünlerinin ki bınlar artmış MDA ürünleri ve azalmış antioksidan enzimler ve NO metabolitleri olup, bunların artmış olduğunu saptadık.

**Sonuçlar:** Kontrol grubu ile kıyaslandığında NYHA sınıf 2-3 hastalarda sırasıyla bazal NT-proBNP seviyelerinin 2,4 ve 3,4 kat, MDA seviyelerinin 2,5 ve 3,5 kat, ONOO<sup>-</sup> formunun 2 ve 3,1 kat, SOD indeksinin %35 ve %44,7 oranında arttığı saptandı. NYHA sınıf 2-3 de kontrol grubu ile kıyasla sırasıyla eNOS %24,6 ve %42,6, NO metabolitleri %28,6 ve %45,4, katalaz seviyesi %37 ve %46,3 arttığı görüldü.

Anahtar Sözcükler: **KKY, Oksidatif stres, NT-pro BNP, 6 dk yürüme testi**

Received: 10.03.2010 • Accepted: 31.03.2010

Corresponding author

Prof. Kamilova Umida Kabirovna  
Deputy Director Of Medical Work In The Specialized Scientific-  
Practical Therapy Center  
Phone : 99 871 234 55 01  
E-mail Address : umida\_kamilova@mail.ru

Myocardial infarction (MI) is one of the main causes of chronic heart failure (CHF). With respect to CHF pathophysiology, it was determined that neurohumoral adaptation is the major factor leading to cardiac dysfunction starting from the changes in the heart structure up to the development of

postinfarction remodeling. Increasing activity of sympathoadrenal system promotes the mobilization of the renin -angiotensin - aldosterone system (RAAS), neurohormones and mediators including cytokines, endothelin, a system of natriuretic peptide (NP) (1,2). At present, determining levels

of NP in the blood has a great prognostic value as a marker of increased morbidity, mortality, and by determining elevated level of N-terminus of brain type natriuretic peptide prohormone (NT-pro BNP), the patients with left ventricular dysfunction can be identified before emerging clinical and instrumental signs of CHF (3,4). Several studies have revealed that left ventricle remodeling and the development of heart failure can be advanced by the mitochondrial damage of the cardiac myocytes, accompanied by the formation of oxygen free radicals (5,6). During chronic hypoxia in CHF, free radical accumulation in the cells is autocatalytic due to separation of oxidative phosphorylation and oxygenase activation. Its coexistence with the antioxidant system (AOS) depletion promote the development of a state in the body, called oxidative stress (7,8). Elevated lipid peroxidation (LPO) products and the rate of consumption or the degree of the loss of antioxidant resources may serve as oxidative stress indices.

## Methods

We examined 52 patients with postinfarction cardiosclerosis, complicated by

chronic heart failure - men aged 38-60 years at the Tashkent Medical Academy, I Clinic, Cardiology Department. Following written informed consent, patients having myocardial infarction with Q wave within 2 months - 3 years were randomly selected and assigned to two groups according to the New York Heart Association (NYHA) Classes of CHF, analyzing six-minute walk test (6'WT) (9). The study did not include patients with diabetes mellitus, cardiac arrhythmias, and chronic obstructive pulmonary disease. All the patients were divided into two groups: first - 27 CHF patients with NYHA Class II CHF, second - 25 patients with Class III CHF. Control group consisted of 18 healthy volunteers. The study was approved by the local Ethics Committee.

Determination of NP - NT-pro BNP level in blood plasma of all patients was carried out by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) using Biomedica reagents (Austria). Lipid peroxidation marker - malondialdehyde-like activity (MDA) was determined, and the status of antioxidant enzyme system was judged by the activity of the enzymes - catalase and

superoxide dismutase (SOD). The level of nitric oxide (NO) was determined by the amount of nitrate and nitrite (NO<sub>2</sub> and NO<sub>3</sub>) metabolites, nitrate reductase activity - cytokine inducible nitric oxide synthase (iNOS) and NADPH-diaphorase - endothelial type nitric oxide synthase (eNOS) activity. The level of peroxynitrite (ONOO<sup>-</sup>) was determined by the oxidation of hydroxylamine (NH<sub>2</sub>O<sup>-</sup>), forming peroxynitrite.

Statistical processing of research results was performed on a personal computer type IBM PC/AT using a spreadsheet package EXCEL 7,0 Windows-95. Parameters were described in the form of: arithmetic mean ± standard deviation (M ± SD).

## Results

Performing 6'WT in examined patients has discovered a reduced tolerance to physical load, regardless of NYHA Classes of CHF. It was 1,9 times less in the patients with Class II CHF compared to the control group, while with Class III - 2,5 times.

The study of initial NT-pro BNP level

**Table 1:** Initial indices of NT-pro BNP in patients with NYHA Classes II and III CHF.

Index	Control n=18	The first group (FC II) n=27	The second group (FC III) n=25
NT- pro BNP fmol/ml	252,3±12,1	610,4±15,3 **	876,7 ±12,5**

\*\* P <0,001, compared to the control group

**Table 2:** Baseline indices of LPO, AOS and NO systems in patients with NYHA Classes II and III

Index	Control n=18	The first group (Class II) n=27	The second group (Class III) n=25
MDA, nmol/ml	1,93±0,106	4,4±0,236 **	6,72±0,553**
SOD, UU/ml	3,22±0,212	2,08±0,135 *	1,78±0,16*
Catalase, mcmol/l	15,93±1,121	10,07±0,697*	8,65±0,804**
NO metabolites (NO <sub>2</sub> -NO <sub>3</sub> ), mcmol/l	10,26±0,985	7,33±0,7*	5,6±0,634**
NADPH-diaphorase (eNOS), mcmol/min/l	13,05±1,287	9,83±0,956*	7,49±0,865**
Nitrate reductase (iNOS), mcmol/min/l	0,62±0,09	3,7±0,407**	4,52±0,664**
Peroxynitrite (ONOO <sup>-</sup> ), mcmol/l	0,17±0,046	0,35±0,094*	0,53±0,149*

\* P<0,05

\*\* P<0,001, compared to the control group



in examined patients showed that the patients with NYHA Class II of CHF had this level 2,4 times higher compared to healthy volunteers, and it was 3,4 times higher in patients with Class III (Table 1).

NT-pro BNP level had a direct correlation ( $r = 0.47$ ,  $P < 0.05$ ) with the NYHA Classes of CHF.

The analysis of NT-pro BNP level has demonstrated its correlation with the NYHA Classes of CHF and the severity of oxidative stress.

Study of oxidative stress indices in patients with CHF revealed elevating MDA level in patients with Class II by 2,5 times, Class III by 3,5 times, respectively, compared to the control group (tab.2).

MDA – malondialdehyde-like activity (lipid peroxidation marker)

SOD – superoxide dismutase

eNOS – endothelial type nitric oxide synthase

iNOS – cytokine inducible nitric oxide synthase

The LPO intensity is conditioned by reduced expression of NO-synthase, as

evidenced by the decrease in eNOS by 24,6% in patients with Class II CHF and by 42,6% in patients with Class III CHF, accompanied by the decrease in NO metabolite ( $\text{NO}_2\text{-NO}_3$ ) by 28,6 and 45,4% in respective II and III Classes, due to vascular remodeling, characterized by endothelial dysfunction, predominance of vessel vasoconstrictor responses and the consequent reduction in NO production (10). Increased oxidative stress processes are also characterized by intensive formation of  $\text{ONOO}^-$ : in Class II CHF patients, the index was 2 times and in Class III CHF 3,1 times higher compared to the control group. High concentrations of  $\text{ONOO}^-$  further the delay of many enzyme systems, including the antioxidant enzyme system - SOD and catalase (11). SOD index in patients with Class II CHF was elevated by 35%, Class III by 44,7%, respectively, compared to the control group. Depressed catalase level by 37 and 46.3% in patients with Class II and III CHF, respectively, compared to the control group, is indicative of AOC activity, which is associated with participation of SOD and catalase to suppress  $\text{O}_2^-$  over-excretion, which is

used in tissues for NO reactions and formation of  $\text{ONOO}^-$  (12).

Thus, patients in NYHA Class III compared to Class II, had increased level of natriuretic peptide and enhancing oxidative stress processes, characterized by elevated MDA indices and decreased antioxidant enzymes and NO metabolites.

## Conclusions

1. In patients with chronic heart failure, the level of NT-pro BNP has a direct correlation with NYHA Classes: along with lessening the tolerance to physical load marked an elevation of NT-pro BNP level by 2,4 times in patients with NYHA Class II and 3,4 times with Class III CHF compared to healthy volunteers.
2. Enhancing oxidative stress processes in patients with chronic heart failure is conditioned by reduced expression of NO-synthase, as indicated by depressed eNOS, accompanied by a decrease in NO metabolite ( $\text{NO}_2\text{-NO}_3$ ) to 28,6 and 45,4%, in II and III NYHA Classes, respectively.

## REFERENCES

1. Ageev F.T. Role of endothelial dysfunction in the development and progression of cardiovascular disease. *Journal of Heart Failure*. 2003; № 4, p. 22-24.
2. Cowburn P.J., Cleland J.G.F. Endothelin antagonists for chronic heart failure: do they have a role? *Eur. Heart J.* 2001; Vol .22, № 19, P.1772-1784.
3. Guidelines for the diagnosis and treatment of Chronic Heart Failure: full text (update 2008) The Task Force for the diagnosis and treatment of CHF of the European Society of Cardiology // (*European Heart Journal* doi: 10.1093/eurheartj/ehn 309).
4. Maisel A., Komjanda M. E. Expanding role of Brain Natriuretic Peptide in the management of heart failure. Findings of the European-North American Consensus Group on BNP. *European Society of Cardiology. Heart Failure* 2007, 4, P.12 (Satellite Symposium).
5. Keith M., Jeejeebhoy K., Sole M. The Role of Oxidative Stress in Congestive Cardiac Failure // *Heart Failure Summar Fall 1999*; - P. 179-187.
6. Landmesser U., Drexler H. Oxidative stress, the renin-angiotensin system, and atherosclerosis // *Eur. Heart J.* - 2003. - Vol. 5 (Suppl. A). - P. 3.7
7. Fischer D., Rossa S., Landmesser U. et al. Endothelial dysfunction in patients with chronic heart failure is independently associated with increased incidence of hospitalisation, cardi transplantation, or death. *Eur. Heart J.* 2005; Vol.26: P.65-69.
8. Paulus W.J. The role of nitric oxide in the failing heart // *Heart Fail.Rev.*-2001.-Vol.6, № 2 - P.105-118.
9. ATS statement: guidelines for the six-minute walk test. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166:111-117.
10. Ferrari R., Bachetti T., Agnoletti L. et al. Endothelial function and dysfunction in heart failure. *Eur. Heart J.* 1998, 19 (Suppl. G): P. 41-48.
11. Noguchi N., Nishino K., Niki E. Antioxidant action of the antihypertensive drug, carvedilol, against lipid peroxidation // *Biochem. Pharmacol.* 2000; Vol .59 № 9: - P. 1069-1076.
12. Sugawara J., Maeda S., Otsuki T., Tanabe T. et al. Effects of nitric oxide synthase inhibitor on decrease in peripheral arterial stiffness with acute low-intensity aerobic exercise // *Hypertension*. 2004. Aug; 44 (2): - P. 119-120.



# Tiroid Bezinin Otoimmün Hastalıklarında Difüzyon Ağırlıklı Ekoplanar Manyetik Rezonans Görüntüleme

*Diffusion Weighted Echo-Planar Magnetic Resonance Imaging in Autoimmune Diseases Of Thyroid*

Nurseli Hatice Cüceloğlu Sönmez<sup>1</sup>, Pelin Seher Öztekin<sup>2</sup>, Pınar Koşar<sup>2</sup>, Uğur Koşar<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Keçiören Eğitim ve Araştırma Hastanesi Radyoloji Kliniği  
<sup>2</sup> Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi Radyoloji Kliniği

**Amaç:** Otoimmün tiroid patolojilerinin büyük bir grubunu oluşturan Graves ve Hashimoto hastalıklarında, tanı ve aktivasyonunun değerlendirilmesinde, difüzyon ağırlıklı ekoplanar manyetik rezonans (MR) incelemenin klinik olarak kullanılabilirliğinin belirlenmesidir.

**Gereç ve Yöntem :** Mayıs 2007 ve Şubat 2008 arasında yapılan çalışmaya, otoimmün tiroidit tanısı alan 51 hasta (29 Hashimoto hastalığı ve 22 Graves hastalığı) ile 14 sağlıklı kontrol grubu dahil edildi. MR incelemede, T1 ağırlıklı, T2 ağırlıklı ve difüzyon ağırlıklı görüntüler single shot ekoplanar spin eko sekansı ile elde edildi. Çalışmada 200 ve 400 sn/mm<sup>2</sup> olmak üzere iki farklı b değeri kullanıldı ve "Apparent Diffusion Coefficient" (ADC) değerleri hesaplandı.

**Bulgular:** Graves olgularında b=200 ile elde edilen ortalama ADC ölçümlerinin Hashimoto olgularıyla karşılaştırıldığında daha yüksek olduğu bulundu (p < 0,05).

b=400 sn/mm<sup>2</sup> ile elde edilen ortalama ADC ölçümleri, hem kontrol grubu hem de Graves olgularında, Hashimoto olgularına göre daha yüksek bulundu (p < 0,01).

Graves olgularında hem b=200 sn/mm<sup>2</sup> hem de b=400 sn/mm<sup>2</sup> değerlerinde elde edilen ortalama ADC ölçümlerinde, hipertiroidi ve ötiroid gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı (p değerleri sırası ile 0,259 ve 0,880).

Hashimoto olgularında hem b=200 sn/mm<sup>2</sup> hem de b=400 sn/mm<sup>2</sup> değerlerinde elde edilen ortalama ADC ölçümlerinde, hipertiroidi, hipotiroidi ve ötiroid gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı (p değerleri sırası ile 0,076 ve 0,075).

**Sonuç:** Otoimmün tiroid hastalıklarında, difüzyon ağırlıklı görüntülerden elde edilen ADC değerleri, Graves ve Hashimoto hastalığının ayırıcı tanısında faydalı bir yöntemdir.

Anahtar Sözcükler: **Difüzyon MRG, Otoimmün Tiroid Hastalıkları, ADC**

**Purpose:** To assess the diagnosis, activity and clinical course of Graves and Hashimoto diseases with diffusion weighted echoplanar magnetic resonance(MR) imaging.

**Methods and Materials:** Between May 2007 and February 2008, 51 consecutive patient with autoimmune thyroid diseases (22 Graves disease and 29 Hashimoto disease) and 14 healthy subjects underwent diffusion weighted MR imaging, by using T1-, T2 and single shot spin echo, echo planar imaging. The study was performed by using the following b factors of 200 and 400 second/mm<sup>2</sup> and the apparent diffusion coefficient (ADC) values of the thyroid gland were calculated.

**Results:** The ADC values obtained with b factor of 200 second/mm<sup>2</sup> from the diffusion weighted images of the patients with Graves disease was significantly higher than patients of Hashimoto disease (p < 0,005). The ADC values obtained with b factor of 400 mm<sup>2</sup>/sn from the diffusion weighted images of the patients with Graves disease and healthy volunteers was significantly higher than patients of Hashimoto disease (p < 0,01). There was no significant difference between hyperthyroid and euthyroid patients with Graves disease in the ADC values obtained with both 200 and 400 second/mm<sup>2</sup> (p values following 0,259 and 0,880). There was no significant difference between hyperthyroid, hypothyroid and euthyroid patients with Hashimoto disease in the ADC values obtained with both 200 and 400 second/mm<sup>2</sup> (p values following 0,076 and 0,075).

**Conclusion:** The ADC values of thyroid gland in autoimmune thyroid diseases are valuable in differential diagnosis of Graves disease and Hashimoto disease.

Key Words : **Diffusion MRI, Autoimmune Thyroid Diseases, ADC**

Başvuru tarihi: 30.10.2009 • Kabul tarihi: 12.05.2010

İletişim

Uz.Dr.Pelin Seher Öztekin  
Ankara Eğitim Araştırma Hastanesi Radyoloji Kliniği  
Tel : 0 312 231 21 59  
E-Posta Adresi : pelinoztekintr@yahoo.com

Otoimmün tiroidit terimi, tiroid glandının çok sayıda inflamatuvar hastalıklarını kapsar ve sık görülür(1). Otoimmün tiroid hastalıkları arasında en sık rastlanan patolojiler Hashimoto tiroiditi ve Graves Hastalığıdır. Otoimmün tiroiditlerde hastalar değişken kliniklere sahiptir. Daha akut formları olan, sessiz(ağrısız) tiroidit ve postpartum tiroidit, geçici hipertiroidizm ile karakterizedir. Relaps ve remisyonlarla seyreden Graves hastalığı, belirgin hipertiroidizm kliniği oluşturur. Kronik form olan Hashimoto tiroiditi (kronik otoimmün tiroidit), eğer tanı ve tedavide gecikilirse guar ve hipotiroidizm ile sonuçlanır(2).

Günümüzde tiroid hastalıklarını değerlendiren, serolojik testler sonrasında tercih edilen görüntüleme yöntemleri, ultrasonografi(US) ve radyonüklid sintigrafidir.US ile tiroid bezi morfolojisi hakkında ayrıntılı bilgi alınabilirken, fonksiyon bilgisi alınamaması bir dezavantaj oluşturur. Radyonüklid sintigrafisi, otoimmün tiroid patolojilerinin değerlendirilmesinde sıklıkla kullanılması karşın radyasyon maruziyeti ve olası komplikasyonları ile invaziv bir yöntemdir (3).

Difüzyon ağırlıklı ekoplanar manyetik rezonans (MR) görüntüleme ile tiroid bezi patolojileri değerlendirilebilir ve konvansiyonel MR sekanslarının kombinasyonu ile ayrıntılı morfolojik değerlendirme mümkün olabilmektedir. İyonizan radyasyona maruz kalınmaması, kontrast maddeye ihtiyaç duyulmaması ve kısa inceleme süresi tekniğin avantajları arasında sayılabilir. Üstelik tümüyle noninvaziv olan yöntemin bir üstünlüğü de, istenilen sıklıkla tekrarlanabilir olmasıdır. Bu nedenle tiroid bezi incelemelerindeki potansiyeli, radyonüklid incelemelere rakip olabilir. Ancak tiroid bezi hastalıklarının tanı ve takibinde manyetik MR görüntülemenin kullanılabilirliği ile ilgili çalışmalar sınırlıdır, ayrıca farklı duyarlılık ve özgüllük değerleri bildirilmektedir.

Bu çalışmada, otoimmün tiroid patolojilerinin büyük bir grubunu oluşturan

Graves ve Hashimoto hastalıklarında, tanı ve tiroid fonksiyonlarını değerlendirmede difüzyon ağırlıklı ekoplanar MR incelemenin klinik olarak kullanılabilirliğinin belirlenmesi amaçlanmıştır

## Gereç ve Yöntem

Mayıs 2007 - Şubat 2008 tarihleri arasında gerçekleştirilen çalışmaya, yaşları 18 ve 62 arasında değişen, fizik muayenesi ve biyokimya testleri normal olan ve herhangi bir sistemik hastalığı bulunmayan 14 sağlıklı kontrol grubu (12 kadın 2 erkek) ile fizik muayene, tiroid hormon değerleri (TSH, sT3, sT4), TSH reseptör otoantikör (TRAb) ve anti-peroksidaz (TPOAb) değerleri ile radyonüklid incelemeler sonucu Hashimoto Hastalığı tanısı alan 29 olgu ( yaşları 18 ve 62 arasında değişen, 27 kadın 2 erkek) ve Graves Hastalığı tanısı alan 22 olgu ( yaşları 21 ve 54 arasında değişen, 15 kadın 7 erkek) dahil edildi (1676 numaralı EPK kararı ile bu çalışmanın yapılmasının uygun olduğuna karar verilmiştir). Tiroid fonksiyon testlerinin MR incelemeden kısa bir süre önce yapılmış olmasına (1-7 gün) dikkat edildi.

MRG incelemesi öncesinde hastalarda özel bir hazırlığa gerek duyulmadı.

MRG incelemeleri 1.5 Tesla alan gücüne sahip MR cihazı ile gerçekleştirildi (Signa Excite, GE Healthcare, Milwaukee, WI, USA). İncelemeler

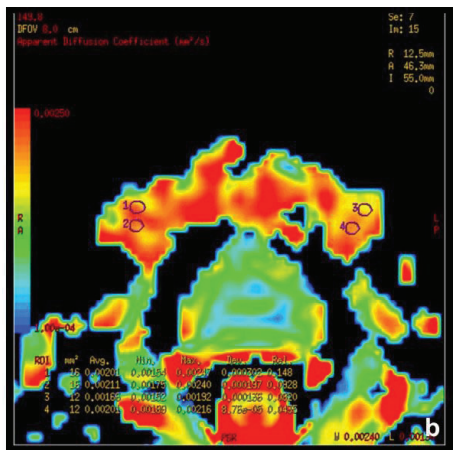
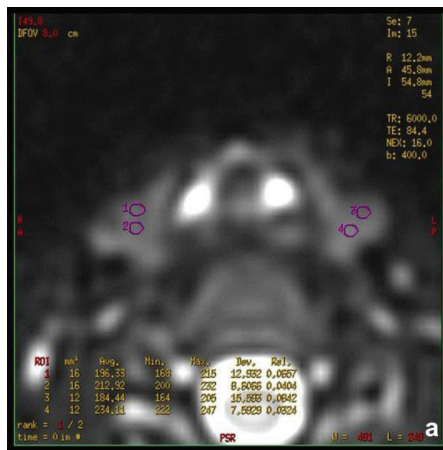
de nörovasküler koil kullanıldı. İnceleme aksiyal planda T1 Ağırlıklı spin eko (TR/TE: 380 /8,5 msn , kesit kalınlığı 5 mm, kesitler arası gap =1mm , NEX: 288 x 192/3.00 , görüntüleme alanı FOV: 22 mm), T2 Ağırlıklı spin eko(TR/TE: 4860/99,4 msn , kesit kalınlığı 5 mm, kesitler arası gap =1mm , NEX: 288 x 192/3.00 , görüntüleme alanı FOV: 22 mm) sekanslar ile gerçekleştirildi. Difüzyon ağırlıklı görüntüler aksiyal planda 'single shot' spin eko ekoplanar MR görüntüleme ve yağ baskılama tekniği ile elde edildi, Her bir kesit için b=200 ve b=400 sn/mm<sup>2</sup>olan iki farklı b değeri kullanıldı ve "Apparent Diffusion Coefficient" (ADC) değerleri hesaplandı.

Gözlemciler arası hataları önlemek için ölçümler bir radyolog tarafından gerçekleştirildi. Ölçümler tiroid glandının her iki lobundan karşılıklı üst, orta ve alt bölümlerinde "region of interest" (ROI) kullanılarak yapıldı.ROI 8-18 mm<sup>2</sup> olarak seçildi.Tüm ölçümlerin ortalaması hesaplanarak kaydedildi.

Şekil 1-3 de olgulara ait örnekler sunulmaktadır.

Hashimoto ve Graves hastalığı tanısı olan olgular, kendi aralarında tiroid fonksiyon testi sonuçlarına ve ilaç tedavisi alıp almamalarına göre gruplandırıldı.

Verilerin analizi SPSS 11.5 paket programında yapıldı. Tanımlayıcı istatistikler ortalama ± standart sapma şeklinde



Şekil 1a: Normal bir olguda aksiyal planda b=400 sn/mm<sup>2</sup> ile elde edilen difüzyon ağırlıklı MR görüntüsünde, her iki tiroid lobunun, orta kesiminden elde edilen difüzyon değerleri

Şekil 1b: Aynı olgunun ADC haritalaması ve hesaplanan ADC değerleri

de gösterildi. Bağımsız gruplar arasında ADC 200 ve ADC 400 ölçümleri yönünden farkın anlamlılığı, bağımsız grup sayısı iki olduğunda Student's t veya Mann Whitney U testiyle bağımsız grup sayısının ikiden fazla olduğu durumlarda ise Tek Yönlü Varyans Analizi (One-Way ANOVA) veya Kruskal Wallis testiyle değerlendirildi. Tek Yönlü Varyans Analizi veya Kruskal Wallis test istatistiği sonucunun anlamlı görüldüğü yerlerde farka neden olan grubu belirlemek amacıyla sırasıyla; post hoc Tukey veya Kruskal Wallis çoklu karşılaştırma testi kullanıldı.  $p < 0,05$  için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

## Bulgular

Çalışmaya dahil edilen tüm hastaların iki ayrı b değerindeki ortalama ADC değerleri Tablo 1 de verilmektedir. Graves ve Hashimoto Hastalığı tanısı olan olguların ADC değerlerinin tiroid fonksiyon testleri ile karşılaştırılmaları Tablo 2 de verilmektedir.

Graves olgularında, b değeri 200 sn/mm2 olarak kullanıldığında elde edilen ortalama ADC ölçümlerinin, Hashimoto olguları ile karşılaştırıldığında istatistiksel anlamlı olarak daha yüksek olduğu bulundu ( $p < 0,05$ ).

B değeri 400 sn/mm2 ile elde edilen or-

talama ADC ölçümleri, hem kontrol grubu hem de Graves olgularında, Hashimoto olgularına göre istatistiksel anlamlı olarak daha yüksek bulundu ( $p < 0,01$ ).

Graves olgularında, b değeri hem 200 sn/mm2, hem de 400sn/mm2 değerlerinde elde edilen ortalama ADC ölçümlerinde, hipertiroid ve ötiroid grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı( p değerleri sırası ile 0,259 ve 0,880).

Hashimoto olgularında, b değeri hem 200 sn/mm2, hem de 400sn/mm2 değerlerinde elde edilen ortalama ADC ölçümlerinde, hipotiroid, hipertiroid ve ötiroid grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı( p değerleri sırası ile 0,076ve 0,075).

## Tartışma

Günümüzde otoimmün tiroid patolojilerinde rutin olarak kullanılan görüntüleme yöntemleri US ve radyonüklid incelemelerdir. Son yıllarda gelişen teknoloji ile birlikte MRG'nin tiroid bezi patolojilerinde kullanımı gündeme gelmiş ve bu konuda ilk çalışmalar 80'li yılların sonunda gerçekleştirilmiştir. 1987 yılında Gefer ve arkadaşları, yüzeysel koillerle yapılan tiroid bezine yönelik MR incelemelerinin, bezin yüzeysel yerleşimi nedeniy-

le başarılı sonuçlar verdiğini göstermiştir (4). 1986 yılında Higgins ve arkadaşlarının, normal ve hastalıklı tiroid dokusunun sinyal intensitelerini karşılaştırmış, adenomlar ve karsinomların T2AG' lerde normal tiroid dokusuna oranla daha hiperintens olduğunu göstermiş ve MR görüntülemenin tiroid hastalıklarının değerlendirilmesindeki potansiyel klinik değerine işaret etmiştir (5).

Mountz ve arkadaşları, Graves hastalığında T1AG ve T2AG'lerde, tiroid bezinin boyutlarının ve sinyal intensitesinin normal kontrol grubu ile karşılaştırıldığında anlamlı olarak arttığını, Hashimoto hastalığında ise bez morfolojisi ve sinyal intensitelerinin benign guatr ve kontrol grubu ile benzer özellikte olduğunu bildirmiştir(6).

Charkes ve arkadaşları, Graves hastalığında T1AG ve T2AG lerde sinyal intensitelerinin, hastalığın aktif döneminde, inaktif döneme göre daha yüksek olduğunu, intensite artışının aktif döneme işaret edebileceğine ve bu hastalıkta tiroid fonksiyonuna ölçüt olarak kullanılabilmesine dikkat çekmiştir(7).

Takashima ve arkadaşları, Hashimoto hastalığında sinyal intensite oranlarını, histopatolojik bulgular ve tiroid fonksiyon testleri ile karşılaştırdıkları çalışmada, proton ağırlıklı görüntülerde 1,54 ve üzeri oranların hipotiroidizme, T2AG'lerde 5.08 ve üzeri oranların ise ilerlemiş glandüler destrüksiyona işaret ettiğini göstermiştir. Bu çalışmaya göre MRG sonuçlarının tiroid fonksiyonlarını ve histopatolojik sonuçlarını yansıtabileceğini bildirmişlerdir(8).

Bu zamana kadar yapılan çalışmalarda difüzyon coefficient ile T1 ve T2 relaksasyon zamanları arasında hiçbir korelasyon bulunamamıştır. Örneğin iskemik durumlarda olduğu gibi hastalıklı dokularda T1 ve T2 sinyalleri normal ya da yüksek olabilir ancak difüzyon düşmüş olabilir. Bu nedenle şimdiye kadar diğer standart MR sekansları ile yapılmış çalışmalar ile difüzyon ağırlıklı görüntüleme arasında korelasyon kurmak yanlış olacaktır(9).

**Tablo 1:**

	Normal	Graves	Hashimoto	p
ADC b – 200	2,31±0,45	2,33±0,42 <sup>†</sup>	2,03±0,47	0,039*
ADC b – 400	1,99±0,45 <sup>‡</sup>	1,95±0,35 <sup>‡</sup>	1,69±0,48	0,028**

\* Tek Yönlü Varyans Analizi (One-Way ANOVA)

\*\* Kruskal Wallis testi

† Hashimoto grubu ile arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı ( $p < 0,05$ ).

‡ Hashimoto grubu ile arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı ( $p < 0,01$ ).

**Tablo 2:**

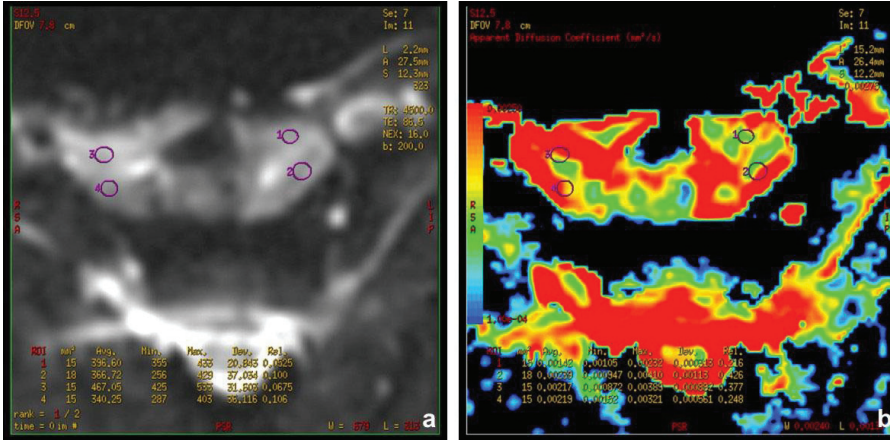
		Graves	p	Hashimoto	p
ADC b – 200	Hipertiroidi	2,39±0,38		2,35±0,25	
	Hipotiroidi	-	0,259*	2,17±0,55	0,076**
	Ötiroid	2,14±0,53		1,82±0,34	
ADC b – 400	Hipertiroidi	1,96±0,37		2,04±0,33	
	Hipotiroidi	-	0,880***	1,78±0,58	0,075****
	Ötiroid	1,95±0,32		1,52±0,32	

\* Student's t test

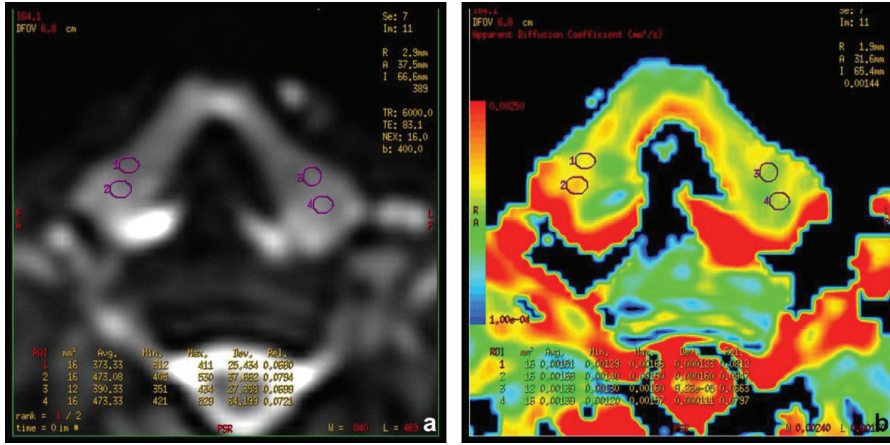
\*\* Tek Yönlü Varyans Analizi (One-Way ANOVA)

\*\*\* Mann Whitney U testi

\*\*\*\* Kruskal Wallis testi



**Şekil 2a:** Bir Graves olgusunda aksiyal planda b-200 değerleri ile elde edilen difüzyon ağırlıklı MR görüntüsünde, her iki tiroid lobunun, orta kesiminden elde edilen difüzyon değerleri  
**Şekil 2b:** Aynı olgunun ADC haritalaması ve hesaplanan ADC değerleri



**Şekil 3a:** Bir Hashimoto olgusunda aksiyal planda b-400 değerleri ile elde edilen difüzyon ağırlıklı MR görüntüsünde, her iki tiroid lobunun, orta kesiminden elde edilen difüzyon değerleri  
**Şekil 3b:** Aynı olgunun ADC haritalaması ve hesaplanan ADC değerleri

Biyolojik dokularda sudaki difüzyon hareketlerinin MR görüntülerinde kontrasta neden olduğu keşfedildiğinden beri, difüzyon ağırlıklı görüntüleme, bazı klinik durumlarda sonuca varmada yüksek oranda kullanım alanına sahip olmuştur. Ancak tiroid bezinin fonksiyonlarını değerlendirmede ve hastalıklarının tanısında, klinik olarak difüzyon ağırlıklı MR incelemesine ait literatürde kısıtlı sayıda çalışma vardır. Graves Hastalığı ve diğer otoimmün tiroiditlerin MR ile ayırıcı tanısının yapılabilmesinin pratikte çok önemli faydaları olacaktır çünkü tedavileri çok farklı olan klinik antitelerdir ve şimdiye kadar yaygın olarak kullanılmakta olan sintigrafide hastanın aldığı radyasyon dozu kaçınılmazdır.

Malign ve benign tiroid nodüllerinin ayı-

rıcı tanısında ADC değerlerinin rolünün araştırıldığı, 0 sn/mm<sup>2</sup>, 250 sn/mm<sup>2</sup> ve 500 sn/mm<sup>2</sup> olmak üzere üç ayrı b değeri kullanılan bir çalışmada sonuç olarak malign tiroid nodüllerinde ortalama ADC değerleri, benign nodüllerle karşılaştırıldığında anlamlı olarak düşük bulunmuştur. Bunun nedeni de malign nodüllerdeki yüksek sellülarite olarak değerlendirilmiştir(10).

Hashimoto hastalığında, folikül hücreleri ve kolloid adacıklarından zengin tiroid dokusunun yerini histopatolojik değerlendirmede, yaygın olarak küçük lenfositler, plazma hücreleri ve germinal merkezler içeren mononükleer infiltrat almıştır, foliküller atrofyedir ve interstisyel bağ dokusu artmıştır. Tiroiddeki yüksek selülarite ve

artmış fibröz bağ dokusu, bezi kolloid ve interstisyel sıvı açısından fakir hale getirmektedir(11). Bizim çalışmamızdaki Hashimoto olgularında, b değeri 400 sn/mm<sup>2</sup> olan ortalama ADC ölçümleri, normal kontrol grubu ile karşılaştırıldığında anlamlı olarak düşük bulundu. Bunun nedeni, Hashimoto hastalığındaki kolloid ve interstisyel sıvı azalmasına bağlanabilir. Çünkü dokudaki sıvı miktarının azalması aynı zamanda difüzyonun da azalması anlamına gelmektedir. Çalışma grubundaki Hashimoto hastalarında, her iki b değerinde de elde edilen ADC ortalamalarının Graves hastalığı ile karşılaştırıldığında anlamlı olarak düşük olması da bununla açıklanabilir. Graves hastalığında bezin diffüz hiperplazisi söz konusudur, folikül hücreleri artmıştır ve kolloid kaybı söz konusu değildir. Ayrıca genel olarak biyolojik dokulara ait ADC değerlerinin hem difüzyonu hem de perfüzyonu yansıttığı kabul edilir. Çünkü bir voksel seviyesindeki rastgele hareketler hem suyun moleküler difüzyonunu hem de perfüzyondan kaynaklanan mikrosirkülasyonu içerir(12). Graves hastalarındaki yüksek ADC değerleri, bu hastalardaki tiroid bezine ait artmış vaskülarite ve akım hızı ile de ilişkilendirilebilir. Böylece ortalama ADC değerlerinin artmasına perfüzyonun daha güçlü bir katkısı olduğunu söylemek yanlış olmaz. Aslında Hashimoto ve Graves hastalıklarına ait histolojik özellikler çok benzer olmasına rağmen, artmış vaskülarite Graves Hastalığına ait bir özelliktir.

MR difüzyon ile yapılan çalışmalar göstermiş ki yüksek b değerleri kullanıldığında, perfüzyonun ADC değerine katkısı belirgin olarak azalır çünkü kapiller perfüzyon, suyun difüzyonundan çok daha hızlıdır. Bu durum Graves hastalığındaki ölçüm farklılığını ortadan kaldıran bir özelliktir. Bu nedenle otoimmün tiroiditlerde ayırıcı tanıya yönelik incelemelerde daha düşük b değerlerinin kullanılması uygun olacaktır. Ayrıca yüksek b değerleri görüntülerde belirgin düşük sinyal/gürültü oranına neden olmaktadır(12).

Tezuka ve arkadaşları, 2003 yılında, Graves hastalığı, subakut tiroidit ve Hashimoto hastalığı bulunan 34 hastada, tiroid fonksiyonlarını belirlemek ve tiroid hastalıklarında klinik kullanılabilirliğini tespit etmek için, difüzyon ağırlıklı MRG ve sintigrafi bulgularını korele etmişlerdir(13). Bu çalışmada 0.01 sn/mm<sup>2</sup>, 128.01 sn/mm<sup>2</sup> ve 288.02 sn/mm<sup>2</sup> olmak üzere üç ayrı b değeri kullanmışlar, sonuç olarak 0,01- 128.01 sn/mm<sup>2</sup> arasındaki düşük ve 0.01 -288.02 sn /mm<sup>2</sup> arasındaki tüm b değerlerinde, Graves hastalarına ait elde edilen ADC ölçümlerini, Hashimoto ve subakut tiroidit hastaları ile karşılaştırıldığında anlamlı olarak yüksek bulmuşlardır. Hiçbir hastalık grubunda, ADC değerleri

ile tiroid fonksiyon testleri ve radyoaktif iyot tutulum değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır(13). Kullanılan düşük b değerleri anlamlı fark ortaya çıkmasında etkili kabul edilebilir. Bizim çalışmamızda da, her iki b değerinde, Graves hastalarına ait ortalama ADC ölçümleri Hashimoto grubuna göre anlamlı olarak yüksekti. Her iki hastalık grubunda da tiroid fonksiyon testlerine göre ADC ölçümleri arasında anlamlı fark yoktu. Bu anlamda çalışmamızda da literatür ile benzer sonuçlar elde edildi. Ancak non-invaziv ve radyasyona maruz kalınmayan bir tetkik olarak difüzyon ağırlıklı MRG'nin fonksiyonel incelemelerdeki potansiyeli nedeniyle daha fazla sayıda araştırmaya ihtiyaç vardır.

## Sonuç

Bulgular ışığında çalışmamız göstermiştir ki; difüzyon ağırlıklı görüntülerden elde edilen ADC değerleri otoimmün tiroid hastalıklarının ayırıcı tanısında faydalı bir yöntemdir. Günümüzde otoimmün tiroid hastalıklarının değerlendirilmesinde sintigrafik incelemeler yüksek tanı değerini korumaktadır. Ancak bununla birlikte difüzyon ağırlıklı MR incelemenin hızlı, non-invaziv, radyasyon ekspoşuruna maruz kalınmayan ve kontrast maddeye ihtiyaç duyulmayan bir yöntem olması nedeniyle tiroid patolojilerinin değerlendirmesinde kullanımı umut vaat etmektedir.

## KAYNAKLAR

- 1- Weber AL, Randolph G, Aksoy FG. The thyroid and parathyroid glands. CT and MR imaging and correlation with pathology and clinical findings. Radiol Clin North Am 2000;38:1105-1129
- 2- Intenzo C, Capuzzi D. Scintigraphic Features of Autoimmune Thyroiditis. Radiographics 2001;21:957-964
- 3- Simone JS, Daniel GH, Mueller PR. High resolution real-time sonography of the thyroid. Radiology 1982; 145:431-435
- 4- Geffer B, Warren, Spritzer E, Charles et al. Thyroid İmaging with High-Field- Strength Surface- Coil MR. Radiology 1987;164:483-490
- 5- Higgins B, Charler et al. MR imaging of the Thyroid. AJR 1986; 147: 1255-1261
- 6- Mountz M, James, Glaer M, Gary et al. MR imaging of the Thyroid: Comparison with Scintigraphy in the normal and diseased gland. Journal of Computer Assisted Tomography 1987; 11(4): 612-619
- 7- Charke David N., Maurer H, Alan et al. MR imaging in thyroid disorders : Correlation of signal intensity with Graves Disease Activity . Radiology 1987; 164:491-494
- 8- Takashima Shodayu, Fukuda Haruki et al. Hashimoto Thyroiditis : Correlation of MR imaging signal intensity with histopathologic findings and thyroid function test results. Radiology 1995; 197: 213-219
- 9- Le Bihan D, Turner R. Et al. Diffusion MR imaging: Clinical applications. AJR 2000; 159: 591-599
- 10- A.A.K. Abdel Razek, A.G. Sadek et al. Role of Apparent Diffusion Coefficient Values in Differentiation Between Malignant and Benign Solitary Thyroid Nodules. Am J Neuroradiology 2008; 229:563-568
- 11- . Kumar V, Cotran R, Robbins S. Basic Pathology. 6.edition SAUNDERS, 2000; 645-646
- 12- Le Bihan D, Breton E, Lallemand D, Aubin ML, Vignaud J, Laval-Jeantet M. Separation of diffusion and perfusion in intravoxel incoherent motion MR imaging. Radiology 1988;168:497-505
- 13- Tezuka M. , Murata Y. et al. MR imaging of the Thyroid: Correlation between apparent diffusion coefficient and thyroid gland scintigraphy. Journal of MR İmaging 2003;17:163-169





# Severe Acute Hepatic Failure As an Initial Manifestation of Hemophagocytic Lymphohistiocytosis

*Hemofagositik Lenfohistiyoziste Başlangıç Bulgusu Olarak Ciddi Akut Karaciğer Yetmezliği*

Talia İleri<sup>1</sup>, Fatih Azık<sup>1</sup>, Zümrüt Uysal<sup>1</sup>, Mehmet Ertem<sup>1</sup>, Zarife Kuloğlu<sup>2</sup>, Sevgi Gözdaşoğlu<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediatrik Hematoloji Bilim Dalı  
<sup>2</sup>Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediatrik Gastroenteroloji Bilim Dalı

Hemophagocytic lymphohistiocytosis (HLH) is a clinicopathologic condition characterized by activation of lymphohistiocytosis, leading to cytokine overproduction. The main clinical features of HLH are prolonged fever and hepatosplenomegaly. Laboratory findings include pancytopenia, elevated triglycerides, ferritin and low fibrinogen. Hepatic dysfunction is often present but initial presentation as hepatic failure is a rare condition. In this report, we described a selected group of patients with dramatic onset, whose first symptom was hepatic failure. After a while, other symptoms of HLH developed and all children were diagnosed with secondary HLH based on clinical and laboratory criteria. The patients received HLH 94 chemotherapy protocol. They did not go into remission and all patients died due to progressive multiorgan failure. HLH is frequently, rapidly fatal disorder and the main prognostic factor is accurate, early recognition and therapy. For this reason, HLH should be considered in the differential diagnosis of hepatic failure especially if it is concurrent with cytopenias and unexplained prolonged fever.

**Key Words :** *Hemophagocytic Lymphohistiocytosis, Hepatic Failure*

Hemofagositik lenfohistiyozis (HLH) sitokinlerin fazla salınımına yol açan lenfohistiyozis aktivasyonu ile karakterize klinik bir durumdur. Uzun süreli yüksek ateş ve hepatosplenomegali ana klinik bulgularını oluştururken, pansitopeni, hipertrigliseridemi, hiperferritinemi ve fibrinojen düşüklüğü başlıca laboratuvar bulgularındandır. Hastalığın izleminde karaciğer fonksiyon bozukluğu görülebilmekle birlikte karaciğer yetmezliği ile başlangıç göstermesi oldukça nadirdir. Biz, ilk bulguları karaciğer yetmezliği olan ve zaman içinde diğer HLH bulguları gelişmesiyle sekonder HLH tanısı alan olgularımızı sunmayı amaç edindik. Bütün olgulara HLH 94 kemoterapi protokolü başlandı, ancak remisyon sağlanamaması sonucu gelişen multiorgan yetmezliği ile bütün hastalar kaybedildi. HLH hızlı ve fetal gidişli bir hastalık olup erken tanı ve tedavi çok önemlidir. Bu nedenle etkin başarının sağlanabilmesi için, özellikle ateş ve pansitopeninin eşlik ettiği karaciğer yetmezliği olgularında erken dönemde ayırıcı tanıda akla getirilmelidir.

**Anahtar Sözcükler:** *Hemofagositik lenfohistiyozis, karaciğer yetme*

Hemophagocytic lymphohistiocytosis (HLH) is a rare childhood disorder and it has two variants, namely the familial hemophagocytic lymphohistiocytosis (FHLH) and the secondary HLH. Familial HLH is invariably fatal if not diagnosed at early stage and treated with hematopoietic stem cell transplantation. The findings of mutations in PRF1 (perforin), MUNC 13-4 and syntaxin 11 revealed the genetic causes of FHLH (1). Secondary form has been reported in association with many different conditions such as infections, malignancies, metabolic disorders, and rheumatoid diseases (2).

characterized by severe hyperinflammation. Impaired function of natural killer (NK) cells, hyperactivation of antigen presenting cells and cytotoxic T cells cause this disorder (1). The infiltration of reticuloendothelial system by these cells leads to progressive organ dysfunction. Patients with HLH have elevated levels of various proinflammatory cytokines generated by uncontrolled activation of histiocytes and T-lymphocytes (2). Therefore many of the symptoms of HLH can be attributed primarily to hypercytokinemia and organ infiltration (1). Cardinal clinical and laboratory features are fever, hepatosplenomegaly, pancytopenia, hypofibrinogenemia,

Hemophagocytic lymphohistiocytosis is

Başvuru tarihi: 12.08.2009 • Kabul tarihi: 11.05.2010

İletişim

Yrd. Doç. Dr. Talia İleri  
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediatrik Hematoloji Bilim Dalı  
Tel : 0312 595 69 06  
Gsm : 0505 597 04 92  
E-Posta Adresi: taliaileri@yahoo.com

and hypertriglyceridemia. The major histologic finding is a non-malignant mixed lymphohistiocytic accumulation in the reticuloendothelial system. The Histiocyte Society has developed a diagnostic guideline that accompanies both clinical and laboratory findings (Table 1) (3).

Children with FHLH may have varying degrees of hepatosplenomegaly and liver dysfunction (4). One of the most important finding that suggests HLH is chronic hepatitis-like finding in the liver biopsy (5). Although hepatic manifestations which include hepatic failure are common in FHLH, there are rare reports of hepatic failure associated with secondary HLH (6). In this report, we present three cases who admitted to Ankara University Medical Faculty Department of Pediatric Hematology with unusual presentation of HLH, hepatic manifestations were the first findings of patients resembling primary hepatic disease. Di-

agnostic studies of patients are listed in Table 2 and Table 3.

### Case 1

A previously healthy 15-year-old boy, was admitted to an outside hospital with fever of 38.7°C and abdominal distention six months ago. He was noted to have fever, failure to thrive, pretibial edema, pronounced hepatosplenomegaly, anemia, thrombocytopenia, hyperbilirubinemia, elevated liver function tests, increased triglyceride level. Liver **disease of unknown origin** was discussed and the patient was referred to our hospital for further diagnosis and treatment. Of note was that the patient was the **child of non-consanguineous parents** and his family history was unremarkable.

He admitted to our center and physical examination revealed the following findings: fever of 38.8 oC, malaise, jaundice, diminished breath sounds

at the left lung, pretibial edema, abdominal distention, hepatomegaly and splenomegaly 15 cm and 13 cm below the costal margin, respectively. The hemoglobin (Hb) was 6.1 g/dl, white blood cell count (WBC) was 1.3x10<sup>9</sup>/L with decreased neutrophil count (0.2 x10<sup>9</sup>/L), and platelets were 12x10<sup>9</sup>/L. Other laboratory evaluations revealed the following values: fibrinogen 50 mg/dl (normal range, 200-400 mg/dl), triglyceride 525 mg/dl (normal range, 40-200 mg/dl), ALT 222 IU/L (normal range, 10-31 IU/L), AST 449 IU/L (normal range, 10-31 IU/L), GGT 148 IU/L (normal range, 7-32 IU/L), total bilirubin 6.6 mg/dl (normal range, 0.2-1.3 mg/dl), conjugated bilirubin 3.5 mg/dl (normal range, 0.2-1.3 mg/dl), albumine 2g/dl (normal range, 3.5-5.5 g/dl), ferritin 2239 ng/ml (normal range, 12-140 ng/ml). Viral and bacteriological studies were negative. The anemia and thrombocytopenia persisted despite multiple transfusions of packed red blood cell and platelets. In the 2nd week of his admission, hyperbilirubinemia reached to 9.5 mg/dl, with the fraction of conjugated bilirubin 4.5 mg/dl and INR increased to 2.8 and the patient was diagnosed with hepatic failure (7). He **was conscious** and his neurologic examination was normal. Abdominal ultrasonography showed presence of ascites. Liver biopsy of the patient showed chronic active hepatitis with **portal and lobular** inflammation, and parenchymal **impairment** without hemophagocytosis. No autoimmune, hereditary or metabolic causes were detected. Because of the pancytopenia, bone marrow aspiration was performed and it revealed numerous hemophagocytic histiocytes. On cerebrospinal fluid cytologic examination was normal. The patient met the diagnostic criteria of HLH described

**Table 1:** Diagnostic criteria for hemophagocytic lymphohistiocytosis\*

Diagnostic criteria for hemophagocytic lymphohistiocytosis*	
The diagnosis of HLH can be established if one of either 1 or 2 below is fulfilled	
(1) A molecular diagnosis consistent with HLH	
(2) Diagnostic criteria for HLH fulfilled (five out of the eight criteria below)	
(A) Initial diagnostic criteria (to be evaluated in all patients with HLH)	
Fever	
Splenomegaly	
Cytopenias (affecting $\geq 2$ of 3 lineages in the peripheral blood):	
Hemoglobin <90 g/L (in infants <4 weeks: hemoglobin <100 g/L)	
Platelets <100x10 <sup>9</sup> /L	
Neutrophils <1.0x10 <sup>9</sup> /L	
Hypertriglyceridemia and/or hypofibrinogenemia:	
Fasting triglycerides > 3.0 mmol/L (i.e., >265 mg/dl)	
Fibrinogen < 1.5 g/L	
Hemophagocytosis in bone marrow or spleen or lymph nodes	
No evidence of malignancy	
(B) New diagnostic criteria	
Low or absent NK-cell activity (according to local laboratory reference)	
Ferritin > 500 mg/L	
Soluble CD25 (i.e., soluble IL-2 receptor) > 2,400 U/ml	

\*: Henter JI et al. Pediatr Blood and Cancer 2007

**Table 2:** Patients' demographic data, clinical characteristics

	Age (y)	Sex	Positive Familial History	Etiology	Fever	Hepatomegaly	Splenomegaly
Case 1	15	M	Absent	Unknown	Present	15 cm	13 cm
Case 2	8.5	F	Absent	Unknown	Present	6 cm	18.5 cm
Case 3	13	F	Absent	Malignancy	Present	4 cm	2 cm

y: year., F: Female; M: Male; Hepatomegaly (under the costal margin), Splenomegaly (under the costal margin),

**Table 3.** Laboratory findings of the patients.

	Normal values	ADMISSION			LAST RECORDED		
		CASE 1	CASE 2	CASE 3	CASE 1	CASE 2	CASE 3
WBC ( $\times 10^9/\mu\text{L}$ )	6000-17000	1,3	1,3	13200	1,5	0,6	3,2
ANC ( $\times 10^9/\mu\text{L}$ )	>1500	0,2	0,3	5,2	0,8	0	2,6
Hb (g/dL)	10.5-14	6,1	7.4	7.0	6.6	10.3*	10.0*
Platelet ( $\times 10^9/\text{L}$ )	150000-450000	12	46	24	14*	34*	19*
Total bilirubin (mg/dl)	0.3-1.2	6.6	3.53	19.6	24.5	29.0	21.8
Conjugated bilirubin (mg/dl)	0.0-0.2	3.5	1.53	10.2	11.6	12.9	10.8
AST (U/L)	0-37	449	204	194	258	31	33
ALT(U/L)	0-45	222	55	122	142	18	24
Alkaline phosphatase (U/L)	75-390	1191	267	322	530	69	329
GGT (U/L)	0-55	148	32	44	184	53	36
Albumin (g/dl)	3.5-5.2	2.0	2.9	2.6	2.5	3.2	2.6
LDH	0-250	716	545	2132	1380	1013	1390
Triglyceride (mg/dL)	0-150	525	66	201	395	75	ND
Fibrinogen (mg/dl)	203-472	50	68	50	20	351*	17
Ferritin (ng/mL)	30-400	2239	176	4219	15397	434	4119
Protrombin time (sn)	10-14	15.7	29	30.1	30.6	19	21.5
BM hemophagocytosis		Present	Present	Present			
CSF hemophagocytosis		Absent	Absent	ND			

BM: Bone marrow; ND: Not determined; \*: Patients received blood products when required

by the Histiocyte Society and his clinical deterioration made us to start the initial part (8 weeks) of the HLH-94 chemotherapy protocol that include etoposide (150 mg/m<sup>2</sup>/day, **two times in a week** during first two weeks, after than weekly) and dexamethasone (10 mg/m<sup>2</sup>/ day, 50 % reduced by 2 weeks) (3). Fresh frozen plasma, antibacterial treatment, lactulose and rectal enema were started because of hepatic failure. His symptoms and signs seemed to resolved after completing the **initial part of the therapy** and he was discharged in the 8th week of treatment. On the 10th day of his dischargement, despite continuation of therapy, he admitted to our hospital again with fever. The **diagnosis of HLH** recurrence was made after the clinical and laboratory evaluations. Initial therapy of HLH 94 was again started but disease became resistant to **therapy** and progression became clinically apparent. His family decided to take him to home, and we learned that he later died.

## Case 2

A previously healthy 8.5 year-old-girl admitted to an outside hospital with fever and abdominal distention eight months ago. She was noted to have fever of 39 °C, cervical lymphadenopathy, hepatosplenomegaly, anemia,

thrombocytopenia, increased coagulation times and elevated liver function tests **revealed hepatic failure**. Liver **disease of unknown origin** was discussed and the patient was referred to our hospital for further diagnosis and treatment. There was no consanguinity between her parents and her family history was unremarkable.

She admitted to our center and physical examination on admission revealed the following findings: fever of 39.2 °C, cervical lymphadenopathy, malaise, jaundice, pretibial edema, abdominal distention, hepatomegaly and splenomegaly 6 cm and 18.5 cm below the costal margin, respectively. The Hb was 7.4 gr/dl, WBC was  $1.3 \times 10^9/\text{L}$  with decreased neutrophil count ( $0.3 \times 10^9/\text{L}$ ), and platelets were  $46 \times 10^9/\text{L}$ . Other laboratory evaluations revealed the following values; fibrinogen 20 mg/dl (normal range, 200-400 mg/dl), triglyceride 66 mg/dl (normal range, 40-200 mg/dl), ALT 55 IU/L (normal range, 10-31 IU/L), AST 204 IU/L (normal range, 10-31 IU/L), GGT 32 IU/L (normal range, 7-32 IU/L), total bilirubin 3.5 mg/dl (normal range, 0.2-1.3 mg/dl), conjugated bilirubin 1.5 mg/dl (normal range, 0.2-1.3 mg/dl), albumine 2.9 g/dl (normal range, 3.5-5.5 g/dl), ferritin 176 ng/ml (normal range, 12-140 ng/ml). Although liver function tests did not change, total and conju-

gated **bilirubin continued to increase** during the assessment, and reached the level of 24 mg/dl and 10 mg/dl, respectively. A liver biopsy was done and revealed the extent of **hepatic fibrosis, bridging necrosis, inflammation**, and parenchymal **impairment**. Viral and bacteriological studies were negative. No autoimmune, hereditary or metabolic causes were detected. Because of the pancytopenia bone marrow aspirate was performed and hemophagocytic histiocytes were seen. Cerebrospinal fluid cytologic examination was normal. The patient met the diagnostic criteria of HLH and HLH-94 chemotherapy protocol was started on the 7<sup>th</sup> day of admission (3). Despite treatment her symptoms and signs didn't change except fever. On the 12<sup>th</sup> day of therapy, fever appeared again, the pancytopenia, bilirubin levels and coagulation tests progressively deteriorated. The rapid onset of altered mental status developed and INR was increased to 2.3. Pulmonary hemorrhage and **minimal pericardial effusion (detected by echocardiography) developed**. She was transferred to **intensive care unit**. Fresh frozen plasma, antibacterial treatment, lactulose and rectal enema were started because of hepatic coma. She received multiple transfusions of packed red blood cell and platelets, required **mechanical ventilation**, unfortunately, she died

from multiorgan failure on the 19<sup>th</sup> day of therapy. Her family did not give permission for autopsy.

### Case 3

The patient was a 13-year-old girl from Republic of Yemen. She was healthy until the age of 10 when she was diagnosed to have craniopharangioma, no special treatment was started and she was referred to our center for further diagnosis and treatment. There was no consanguinity between her parents and her family history was unremarkable.

Physical examination findings on admission were jaundice, anxiety, signs of respiratory infection, ascites, hepatomegaly and splenomegaly 4 cm and 2 cm below the costal margin, respectively. The hemoglobin (Hb) was 7.0 gr/dl, white blood cell count (WCC) was  $13 \times 10^9/L$  with decreased neutrophil count ( $5 \times 10^9/L$ ), and platelets were  $24 \times 10^9/L$ . Other laboratory evaluations revealed the following values: fibrinogen 50 mg/dl (normal range, 200-400 mg/dl), triglyceride 201 mg/dl (normal range, 40-200 mg/dl), ALT 194 IU/L (normal range, 10-31 IU/L), AST 122 IU/L (normal range, 10-31 IU/L), GGT 44 IU/L (normal range, 7-32 IU/L), total bilirubin 19.6 mg/dl (normal range, 0.2-1.3 mg/dl), conjugated bilirubin 10.2 mg/dl (normal range, 0.2-1.3 mg/dl), albumine 2.6 g/dl (normal range, 3.5-5.5 g/dl), ferritin 4219 ng/ml (normal range, 12-140 ng/ml). The diagnosis of craniopharangioma was confirmed by the computerized tomography. Within the first week of assessment, signs of respiratory infection was observed, her liver enzymes were elevated to 1.000 IU/L with severe hyperbilirubinemia (total bilirubin: 21,8 mg/dl) and after than liver enzymes progressively decreased, bilirubin concentration didn't change. The pancytopenia and deterioration of coagulation parameters persisted despite multiple transfusions of red packed cells, platelets and fresh frozen plasma. Abdominal ultrasonography showed presence of ascites. Liver biopsy could not be obtained

because of the risk of severe bleeding. Because of the pancytopenia bone marrow aspirate was performed and hemophagocytic histiocytes were seen. Viral and bacteriological studies were negative. During the second week of admission, her clinical status and laboratory findings deteriorated further. Severe hyperbilirubinemia didn't change, and INR increased to 2.7 and the patient was diagnosed with hepatic failure. She met the diagnostic criteria of HLH and HLH-94 chemotherapy protocol was started on the 10<sup>th</sup> day of admission (3). Since craniopharangioma, cerebrospinal fluid cytological examination can not be done. Despite chemotherapy administration and intensive care her clinical status and laboratory findings deteriorated further and she developed multiorgan failure (hepatic coma, renal failure, respiratory failure, disseminated intravascular coagulation). There was no clinical or hematological response, and she died from multiorgan failure on the 5<sup>th</sup> day of treatment. Her family did not give permission for autopsy.

### Discussion

We report here three patients with probably secondary HLH that presented as acute hepatic failure. Two of these patients were referred to our center for further diagnosis and the 3<sup>rd</sup> patient who also had craniopharangioma was diagnosed at outside center. All of the patients met the diagnostic criteria of HLH and although HLH-94 chemotherapy protocol was started, none of the them survived.

It is well known that to distinguish by testing between a familial and secondary form of HLH in each patient is extremely difficult. Although we were not be able to perform familial testing for further diagnosis of FHLH we thought that all the patients had secondary HLH. Because all of them had **non-consanguineous parents and all of them older than 6 years of age, and none of them had positive family history of similar clinical manifestations.**

The liver is a hematopoietic organ in the fetus and retains some capacity for hematopoiesis throughout life. Disorders which can lead to generalized macrophage activation and hemophagocytosis can effect liver cells both functionally and histopathologically (4,8). HLH can present initially with acute hepatic failure without any identifiable cause. In these patients, hepatic involvement is primarily related to the substances locally released by the activated macrophages. On the other hand, it may developed secondary to strong immunologic activation, such as severe infection or malignancy (4). de Kerguenec et al. demonstrated that the association of fever, jaundice, and hepatomegaly or splenomegaly is present in 50% of the patients with secondary HLH (8). Liver biopsy is a useful diagnostic procedure in these patients. Nonspecific sinusoidal dilatation, congestion, and hyperplasia of Kupffer cells with hemophagocytic histiocytes were found in the biopsy specimen in all patients as reported by the study (8). In our patients, liver biopsy could be performed in two patients. Liver biopsy specimen **obtained** from the first **patient** showed chronic active hepatitis with **portal and lobular inflammation**, and parenchymal **impairment** without hemophagocytosis. In the second patient, histopathology determined **hepatic fibrosis, bridging necrosis, inflammation**, and parenchymal **impairment**. **As well as our patients, the main problem is uncertainty of the diagnostic histological differences between HLH and the other causes that lead to hepatic failure** because there is no specific marker for secondary HLH. Liver histologic pattern with reactive hemophagocytosis can be seen in association with a lot of different conditions such as infections, malignancies, drug toxicities or metabolic disorders (2). Liver biopsy allows recognition of the underlying disorder in half of the patients diagnosed with HLH (8). On the other hand, negative hemophagocytic pattern does not completely rule out the diagnosis of HLH (1,9). Extensive work-up for an

evaluation of etiologic factors may be time consuming and costly in these patients.

The diagnosis of HLH is sometimes be challenging, because of its multisystemic involvement and heterogenous clinical presentation. The main prognostic factor is accurate, early recognition and therapy. Familial HLH is associated with a high mortality if not transplanted, whereas the prognosis for secondary HLH is reported to variable depending on the early diagnosis and treatment. **The HLH-94 protocol includes** induction with dexamethasone and etoposide, followed by continuous cyclosporine with pulses of dexamethasone and etoposide (10). Suppression of cytokine overproduc-

tion by immunosuppressive drugs is the principal approach. Treatment should be started as early as possible. Unfortunately, **patients were referred to our center in the late** stages and probably they had irreversible and severe hepatic damage. The clinical outcome of the patients was poor, no clinical or hematological response were observed, additionally their clinical conditions progressively deteriorated with the presence of dominant hepatic failure symptoms. As we know that, there are a few reports of hepatic failure associated HLH in the literature and a minority of these patients could have survived (6, 8). Similar to these data, all of our patients died. Although hepatic involvement at the time of secondary HLH diagnosis has a poor prognostic

significance, death occurred as a consequence of multiorgan failure as other series (8).

In conclusion, early recognition, diagnosis and treatment of this entity might have an impact on better prognosis. We wish to emphasize that, HLH should be considered in the differential diagnosis of hepatic failure, especially if it is concurrent with cytopenias and unexplained prolonged fever. Also this report demonstrated that besides other conditions (infection associated HLH or HLH with central nervous system involvement), patients initially presenting with hepatic failure with the diagnosis of HLH have poor prognosis.

## REFERENCES

1. Filipovich AH. Hemophagocytic lymphohistiocytosis and related disorders. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2006; 6:410-415.
2. Arico M, Janka G, Fischer A, et al. Hemophagocytic Lymphohistiocytosis. Report of 122 children from the international registry. *Leukemia* 1996; 10: 197-203.
3. Henter JI, Horne AC, Arico M, et al. HLH 2004 : Diagnostic and therapeutic guidelines for hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Ped Blood Cancer* 2007; 48:124-131.
4. Guthery SL, Heubi JE. Liver involvement in childhood histiocytic syndromes. *Curr Opin Gastroenterol* 2001, 17: 474-478.
5. Favara BE. Histopathology of the liver in histiocytosis syndromes. *Pediatr Pathol Lab Med* 1996; 16:413-33.
6. Parizhskaya M, Reyes J, Jaffe R. Hemophagocytic syndrome presenting as acute hepatic failure in two infants: Clinical overlap with neonatal hemochromatosis. *Pediatr Dev Pathol.* 1999;2:360-366.
7. Lee WM. Acute liver failure. *NEJM* 1993; 329:1862-1872.
8. de Kerguenec C, Hillaire S, Molinie V, et al. Hepatic manifestations of hemophagocytic syndrome: A study of 30 cases. *Am J Gastroenterol* 2001; 96: 852-857.
9. Ost A, Nilsson-Ardnor S, Henter JI: Autopsy findings in 27 children with haemophagocytic lymphohistiocytosis. *Histopathology* 1998; 32: 310-316.
10. Henter JI, Samuelsson-Horne A, Arico M, et al. Treatment of hemophagocytic lymphohistiocytosis with HLH-94 immunotherapy and bone marrow transplantation. *Blood* 2002; 100: 2367-2372.



# Dermatoscopy and Its Role In Diagnosing Homogenous Dotted Vascular Pattern In a Case Of Dermatofibroma

*Dermatofibroma Olgu Sunumu: Dermatoskopinin Homojen Noktasal Vasküler Yapılarda Tanısal Rolü*

Bengü Nisa Akay<sup>1</sup>, Seçil Saral<sup>1</sup>, Ezgi Ünlü<sup>1</sup>, Aylin Okçu Heper<sup>2</sup>, Aynur Akyol<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı

<sup>2</sup> Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı

Aktif psoriasis nedeniyle takip edilen bir hastanın kolunda saptanan dermatofibroma dermatoskopik olarak değerlendirildi. Dermatoskopik muayenede lezyonda homojen yayılım gösteren noktasal damarlanma ve kahverengi noktalar izlendi. Lezyonun ortasında yer alan skar benzeri alanda, seyrek firkete benzeri damarlar gözlemlendi. Psoriasis tanısı olan bu hastada ortaya çıkan dermatofibromada da psoriazistekine benzer dermatoskopik özellikler bulunması dikkat çekiciydi. Noktasal damarlanma gösteren pembe lezyonların ayırıcı tanısında dermatofibroma da düşünülmalıdır.

**Anahtar Sözcükler: Dermatofibrom, Dermatoskopi, Noktasal damarlanma**

A dermatofibroma of a patient with active psoriasis was evaluated dermatoscopically. Dermatoscopic examination of the lesion revealed dotted vessels with homogenous distribution throughout the lesion and brown dots and occasional hairpin-like vessels in the white scar-like center. The reported case is unique because of presentation of psoriasis and dermatofibroma simultaneously since both exhibit homogenous red dots dermatoscopically. In the dermatoscopic differential diagnosis of pink lesions showing dotted vessels in a homogenous pattern dermatofibroma must be considered.

**Key Words: Dermatofibroma, Dermatoscopy, Dotted vessel**

The diagnostic accuracy of dermatoscopy for pink lesions lacking significant pigment is less than that of more pigmented lesions. The recognition of distinctive vascular structures may be helpful for diagnostic purposes, especially when the classic pigmented dermatoscopic structures are lacking. Arborizing, hairpin-like, comma, linear, dotted, glomerular and irregular vessels are the most common vascular patterns evaluated by dermatoscopy. A dermatoscopic pattern characterized by the presence of dotted vessels in a homogenous pattern are generally seen in Spitz nevi, Clark nevi, melanoma, psoriasis and clear cell acanthoma (CCA) but rarely reported in dermatofibroma (1-4). We report a case of dermatofibroma, dermatoscopically (examined using the Dermlite Foto at 10 fold magnification; 3 Gen, LLC, Dana Point, CA, USA) showing dotted vessels with homogenous distribution throughout the lesion brown dots and hairpin-like vessels in a white scar-like center.

## Case Report

A 49-year-old man presented with a 3-year history of a slowly growing non-tender nodule on his left arm that had never bled or ulcerated. On examination of his left upper arm, there was a 2-cm, firm, pink exophytic nodule (Fig 1a). The patient had a history of psoriasis for more than 23 years. His psoriasis was previously treated with PUVA, methotrexate, cyclosporine and efalizumab. Dermatoscopic analysis revealed the presence of erythematous homogeneous area surrounding a white patch. Dotted vessels were distributed throughout the entire lesion, whereas brown dots were observed only in the central white scar-like area. Occasional hairpin like vessels were also observed (Fig. 1b). The clinical differential diagnosis included melanoma, CCA, atypical fibroxanthoma and squamous cell carcinoma. Dermatoscopic differential diagnosis included melanoma, Spitz nevi, Clark nevi, and CCA.

Received: 07.10.2009 • Accepted: 16.04.2010

Corresponding author

Dr. Seçil Saral  
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Deri ve Zührevi Hastalıkları  
Anabilim Dalı  
Phone : 0 312 508 22 31  
E-mail Address : secilsaral@gmail.com



Fig-1a



Fig-1b

**Figure 1a:** A 2-cm, firm, pink exophytic nodule with a collarette scaling and erythematous, squamous papules on the left arm.

**Figure 1b:** Erythematous homogeneous area surrounding the white patch. Dotted vessels are distributed throughout the entire lesion, whereas brown dots observed only in the central white scar-like area. There are few hairpin like vessels (documented by DermLite foto)

The nodule was completely excised and histological examination showed a dermatofibroma (Fig. 2a,b,c).

## Discussion

Dermatofibroma is a common, slow growing tumor of the skin dermatopathologically characterized by an increased number of fibrocytes in the dermis and occasionally subcutis and composed of a mixture of fibroblast-like spindle cells, histiocytes and blood vessels in varying proportions. Clinically they can appear with a color varying from light brown to dark brown, purple-red or yellow, single or multiple hard papules, plaques or nodules. Their size ranges from 3mm to 2 cm. Our case presented with a 2 cm pink nodule on the left arm. He had active guttat psoriasis on admission which had previously been treated with PUVA, immunosuppressives and efalizumab. Dermatoscopic analysis of the lesion revealed dotted vessels with homogenous dist-

tribution throughout the lesion, few hairpin-like vessels and brown dots in the white scar-like center. Dotted vessels histopathologically correlate with dilated and tortuous capillaries in the middle reticular dermis progressing to the top of the papilla. Dotted vessels in a homogenous pattern are generally seen in Spitz nevi, Clark nevi, melanoma psoriasis and CCA (1-3). In a study of Argenziano et al. vascular structures like dotted vessels are found in 77.8% of Spitz nevi, 25.7% of Clark nevi, and 22.7% melanomas (1). This pattern of vessels can also be seen in seborrheic keratoses and Bowen's disease but they are not distributed over the entire surface with a regular reticular pattern (1,5).

The most frequent dermatoscopic pattern associated with dermatofibromas is the central white scar like patch and peripheral delicate pigment network (34.7%-79%) (6-8). On the other hand dermatofibromas can show a va-

riety of dermatoscopic patterns contributing difficulties in the dermatoscopic diagnosis. One of these is vascular structures (4,6-9) (Table 1). Agero et al found blood vessels in 82% of dermatofibromas with polarized non-contact dermatoscopy (7). Zaballos et al observed vascular structures in 49.5% of dermatofibromas of which the most common structures are erythema (31.5%) and dotted vessels (30.6%) (6). However, the distribution of the dotted vessels (homogenous or limited) were not discussed in the previous reports. Besides dotted vessels, comma vessels, hairpin vessels, glomerular vessels, telangiectasias and linear irregular vessels were observed in a decreasing frequency. Ferrari et al reported 2 dermatofibromas with a dotted vessels pattern, one of these in the absence of other pigmented dermatoscopic structures (4).

The dotted vascular pattern is also seen in psoriasis and CCA (2,3). CCA frequently occurs as a smooth, red, solitary



Fig-2a

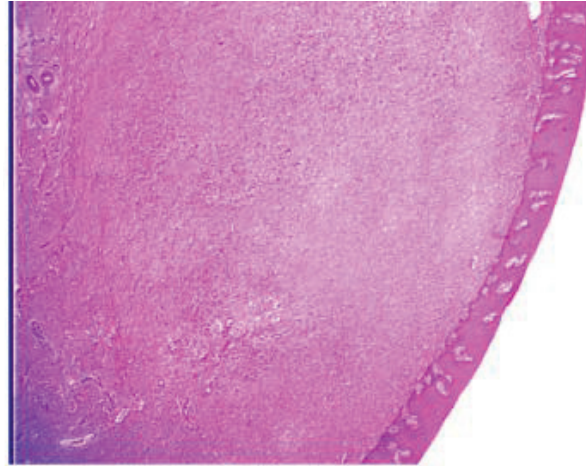


Fig-2b

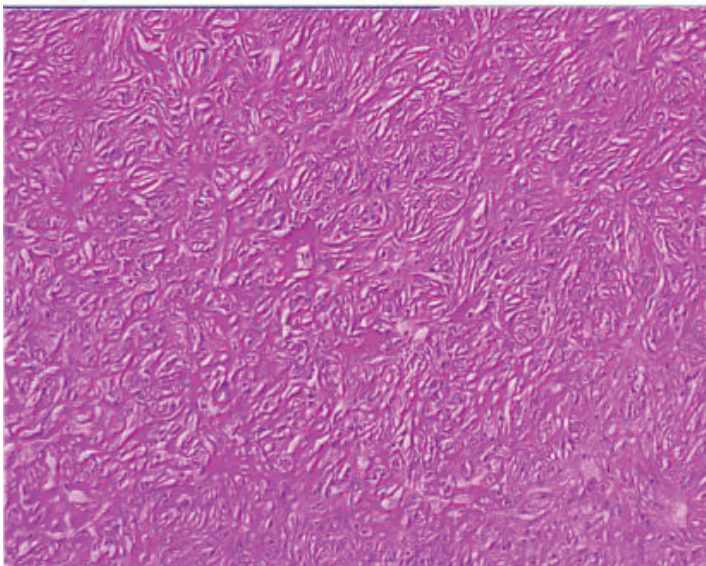
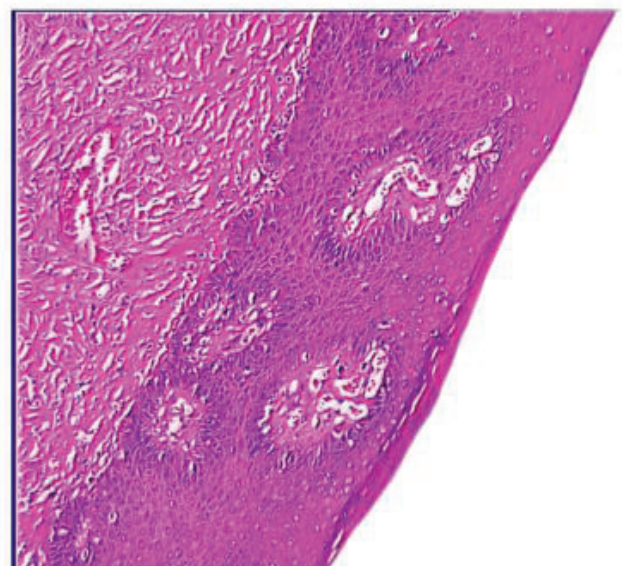


Fig-2c



**Figure 2a:** The tumor infiltrates the whole thickness of the dermis with a narrow Grenz zone under the hyperplastic epidermis, H&Ex12,5.

**Figure 2b:** The tumor consists of spindle cell fascicles with storiform areas, H&Ex100.

**Figure 2c:** The closer view of the hyperplastic epidermis. There are dilated, slightly tortuous capillary vessels in the dermal papillae, H&Ex100.

nodule affecting the lower limbs of older individuals. Some authors suggest that CCA is a localized form of psoriasis (2) Concurrent cases of CCA and psoriasis are also reported (2). CCA and psoriasis have close dermatoscopic resemblance consisting in homogenous, symmetrically or bunch-like arranged pinpoint capillaries (2,3). The significant features identified for psoriasis are a homogenous vascular pattern, red dots, and light-red background, yielding a diagnostic probability of 99% if all 3 features are present (2,3). The distribution of the dotted vessels in psoriasis is not so reticular, nor even

annular as seen in CCA. The association of psoriasis with CCA and dermatoscopic resemblance of both diseases led us to consider CCA in the differential diagnosis of the lesion. Presentation of psoriasis and dermatofibroma simultaneously is noteworthy in our patient, since both exhibit homogenous red dots dermatoscopically. Further investigations of psoriasis patients with dermatofibromas are needed to identify if this observation is coincidental or a common pathogenetic mechanism that effects dermatoscopic features of dermatofibromas on psoriasis patients.

Similar to our finding Ferrari et al reported light to brown globules and dots within the central white scar-like patch and reddish coloration around the central white scar-like patch (10). However they did not observe homogenous vascular dots as in our case.

In conclusion we report a patient with dermatofibroma showing diffuse vascular dots on pinkish coloration surrounding the central white scar like area with central brown dots on dermatoscopy. These findings suggest that dermatoscopic findings of dermatofibromas may be less than previously reported.

**Table 1:** The reported vascular structures in dermatofibroma

	Number of Dermatofibromas	Pattern of vascular structures	Number of Vascular structures (n/%)
Ferrari A (5)	2	Presence of dotted vessels in the absence of any pigmented structure (case 1) Presence of dotted vessels distributed at the periphery of a white scar-like area (case 2)	
Zaballos P (6)	412	Consisting mainly of erythema and dotted vessels.	In 204 lesions (49.5%); • Erythema 130 (31.5%) • Dotted vessels 125 (30.6%) • Comma vessels 71 (17.3%) • Hairpin vessels 63 (15.3%) • Glomerular vessels 3 (0.7%) • Telangiectasias 5 (1.2%) • Linear irregular vessels 9 (2.2%) Polymorphous/atypical vessels 10 (2.4%)
Agero AL (7)	50	Consisting mainly of dotted vessels within the central scar-like area	In 41 (%82) lesions with polarized non-contact dermatoscopy.
Karaaslan I (8)	52	Mainly red globules, dotted, comma-like and linear irregular vessels	In 5 lesions (%9)
Zaballos P (9)	6	Vascular structures were found at the periphery of the lesions mainly consisting of dotted vessels	• Dotted vessels 3 (66.6%) • Comma vessels 2 (33.3%) • Isolated linear, irregular, dilated vessels (16.6%)

## REFERENCES

- Argenziano G, Zalaudek I, Corona R, et al. Vascular structures in skin tumors. *Arch Dermatol.* 2004;140:1485-89.
- Bugatti L, Filosa G, Broganelli P, et al. Psoriasis like dermoscopic pattern of clear cell acanthoma. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2003;17:452-55.
- Blum a, Metzler G, Bauer J, et al. The dermoscopic pattern of clear cell acanthoma resembles psoriasis vulgaris. *Dermatology.* 2001; 203: 50-52.
- Ferrari A, Piccolo D, Concetta F, et al. Cutaneous amelanotic melanoma metastasis and dermatofibromas showing a dotted vascular pattern. *Acta Derm Venereol.* 2003;84:164-65.
- Bugatti L, Filosa G, De Angelis R. Dermoscopic observation of Bowen's disease. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2004;18: 572-74.
- Zaballos P, Puig S, Llambrich A, et al. Dermoscopy of dermatofibromas: a prospective morphological study of 412 cases. *Arch Dermatol.* 2008;144: 75-83.
- Agero AL, Taliencio S, Dusza SW, et al. Conventional and polarized dermoscopy features of dermatofibroma. *Arch Dermatol.* 2006;142:1431-37.
- Karaaslan I, Gencoglan G, Akain T, et al. Different dermoscopic faces of dermatofibromas. *J Am Acad Dermatol.* 2007; 57: 401-06.
- Zaballos P, Llambrich A, Ara M, et al. Dermoscopic findings of haemosiderotic and aneurysmal dermatofibroma: report of six patients. *Br J Dermatol.* 2006;154:244-50.
- Ferrari A, Soyer HP, Peris K, et al. Central white scarlike patch: a dermoscopic clue for the diagnosis of dermatofibroma. *J Am Acad Dermatol.* 2000;43:1123-1125.

# Dermatoscopic Findings of Palmar Pitted Keratolysis Due to Battery Heated Hand Warmer

Pilli El Isıtıcısına Bağlı Palmar Pitted Keratolizde Dermatoskopik Bulgular

Bengü Nisa Akay, Hatice Şanlı

<sup>1</sup>Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Deri ve Zührevi Hastalıkları Anabilim Dalı

Pitted keratolysis is a superficial bacterial infection of the skin. Corynebacteria infection of the skin is generally the cause although other bacteria have been isolated. Clinically there are many skin coloured, punched out depressions measuring 2 to 30 mm in diameter. The most common localization is the plantar skin where pressure bearing areas, are most involved. Palmar lesions are very rare. Here we report a patient with pitted keratolysis associated with palmar hyperhidrosis developing after using battery heated hand warmer. Dermatoscopic examination revealed numerous black circles in a parallel pattern on the ridges of the skin markings. To our knowledge, the dermatoscopic features of pitted keratolysis have not been described previously.

**Key Words :** *Dermatoscopy, hyperhidrosis, pitted keratolysis*

Pitted keratoliz derinin yüzeysel bakteriyel enfeksiyonudur. Derinin korinebakteriyel enfeksiyonu genellikle etken patojen olup, başka bakteriler de izole edilmiştir. Klinik olarak çok sayıda, 2-30 mm çapında çukurcuklar mevcuttur. En sık, daha fazla basınca maruz kalan ayak tabanı tutulur. Palmar lezyonlar çok nadirdir. Burada, pilli el ısıtıcısı kullanımı sonrası palmar pitted keratoliz gelişen bir olgu sunulmaktadır. Dermatoskopik incelemede deri çizgilerinin sırt kısımlarında, çok sayıda, paralel dağılım paterninde, siyah daireler gözlenmiştir. Bilgilerimiz dahilinde, bugüne kadar pitted keratolizisin dermatoskopik bulguları bildirilmemiştir.

**Anahtar Sözcükler:** *Dermatoskopi, hiperhidrozis, pitted keratoliz*

Pitted keratolysis (PK) is generally a disorder of the soles caused by a series of gram positive bacteria, in particular several *Corynebacterium* spp(1-3). All share a common feature, which enables them to open small tunnels in the stratum corneum. Prolonged occlusion with shoes associated with hyperhidrosis or not, is a triggering factor. Involvement of the palms has rarely been reported(3).

The diagnosis of PK is made on clinical grounds. Bacterial culture is not clinically pertinent due to the presentation of multipl bacterial species(4). Dermatoscopy is a noninvasive technique that has been used to enhance the diagnostic accuracy of pigmented skin lesions. However, newer use of fields, are being continually explored. In this report, a case of PK associated with palmar hyperhidrosis is discussed together with its dermatoscopic findings.

## Case Report

A 10-year-old boy presented with a one-month history of increased sweat production on his palms. Hyperhidrosis was induced after using battery heated hand warmers for a period of two weeks. Afterwards superficial depressions were accompanied on the palmar surface of the hands (Figure 1). Physical examination revealed focal macerated areas of the palmar region with



**Figure 1:** Focal macerated areas of the palmar region with numerous depressed microspots.

Received: 09.02.2010 • Accepted: 30.04.2010

Corresponding author

Uz.Dr.Bengü Nisa AKAY  
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi İbni Sina Hastanesi Deri ve Zührevi Hastalıkları Anabilim Dalı Samanpazarı 06100 Ankara Türkiye  
Phone : +90 312 508 25 58  
E-mail Address : nisaakay15@yahoo.com



**Figure 2:** Numerous black circles in a parallel pattern on the ridges of the skin markings (documente by DermLite foto)

numerous depressed microspots. The affected skin shows coral red fluorescence upon Wood's light examination. The starch iodine test performed on the palmar surfaces of the hands and was immediately and strongly positive. PK with palmar hyperhidrosis was diagnosed. Dermatoscopic examination revealed numerous black circles in a parallel pattern on the ridges of the skin markings (Figure 2). Treatment with topical aluminium hydroxide and topical erythromycin lead to resolving of the lesions.

## Discussion

PK is a non-inflammatory, superficial bacterial infection of the skin, confined to the stratum corneum of the soles, characterized clinically by multifocal, discrete, superficial crateriform pits and superficial erosions. The cause is usually attributed to a member of *Corynebacterium* species, *Micrococcus sedentarius* (now renamed as *Kytococcus sedentarius*), and *Dermatophilus*

*congolensis*(3,5-7). All of these share a common feature, which enables them to open small tunnels in the stratum corneum.

PK is reported to be more common among barefooted laborers/farmers, marine workers, soldiers and industrial workers wearing occluded shoes for prolonged periods. The disease is mostly confined to the stratum corneum of the soles. It can rarely occur on the palms(3). Our patient developed palmar hyperhidrosis after using battery heated hand warmer. Here, heat and humidity produce a microenvironment that predisposes to PK. Hyperhidrosis is reported the commonest symptom of PK reported by 70% of the cases(3).

The diagnosis of PK is made on clinical grounds. Bacterial culture is not clinically relevant as multiple bacterial species are usually present(4). Skin biopsies are not performed routinely, as the diagnosis can be made easily by the unique clinical presentation. Histological evaluation reveals a crater limited to the stratum corneum. Filaments and coccoid organisms may be seen in the base and margin of the same with H/E stain, however, the organisms can be detected more easily with special stains like Gram stain, Periodic acid-Schiff (PAS), or methenamine silver stains(8). Wood's ultraviolet light examination is not consistently helpful, but the affected area displays a char-

acteristic coral red fluorescence due to water soluble coproporphyrin III produced by the organisms. In the present case the affected skin shows coral red fluorescence under Wood's light.

To our knowledge, dermatoscopic findings of PK have not been reported. Dermatoscopy revealed numerous black circles in a parallel pattern on the ridges of the skin markings. Craters limited to the stratum corneum explain the circles seen by dermatoscopy. Some bacteria produce pigments which can be seen after they grow into colonies. Here, the pigment seen as black circles by dermatoscopy may correspond to the pigment produced by coccoid organisms. Although in the present case, a proof of infectious agents which justify the diagnosis of a pitted keratolysis was not conducted and also numerous black circles seen by dermatoscopy could be similar in other cornification disorders like seborrheic keratosis and linear epidermal nevus, typical clinical appearance and rapid healing of the lesions with topical aluminium hydroxide and topical erythromycin led us to consider pitted keratolysis in the diagnosis.

In conclusion, dermatoscopy may add additional information to the clinical examination in PK. However, we would recommend further investigations with histopathological correlation in patients with PK to confirm this dermatoscopic sign.

## REFERENCES

1. Zaias N, Taplin D, Rebell G. Pitted keratolysis. *Arch Dermatol* 1965;92:151-154.
2. Zaias N. Pitted and ringed keratolysis; a review and update. *J Am Acad Dermatol* 1982;7:787-791.
3. Takama H, Tamada Y, Yano K, et al. Pitted keratolysis clinical manifestations in 53 cases. *Br J Dermatol* 1997;137:282-285.
4. Heid E, Cribier B, Kessler A. Les corynebacterioses cutanees. *Ann Dermatol Venerol* 1994;121:855-858.
5. Nordstrom KM, Mc Ginley KJ, Cappello L, et al. Pitted keratolysis. The role of *Micrococcus sedentarius*. *Arch Dermatol* 1987;123:1320-1325.
6. Rubel LR. Pitted keratolysis and *Dermatophilus congolensis*. *Arch Dermatol* 1972;105:584-586.
7. Wohlrab J, Rohrbach D, Marsch WC. Keratolysis sulcata (pitted keratolysis): clinical symptoms with different histological correlates. *Br J Dermatol* 2000; 143:1348-1349.
8. Weedon D, Strutton G. Pitted keratolysis. In: Michael J, Houston, editors. *Weedon Skin Pathology*. 2nd ed. London: Churchill Livingstone.; 2002. p. 623-624.

# Bir Plastik (Fibrinöz) Bronşit Olgusu

A Case Of Plastic (Fibrinous) Bronchitis

Esra Özer<sup>1</sup>, H.Kutluk Pampal<sup>1</sup>, Şafak Bulut<sup>1</sup>, Numan Numanoğlu<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Mesa Hastanesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Kliniği

<sup>2</sup> Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı

Fibrinöz bronşit veya pseudomembranöz bronşit olarak bilinen plastik bronşit, öksürük yada bronkoskopi veya doku biopsi materyalinde bulunan sert bronş plaklarının varlığı ile tanınmaktadır. İlerleyici dispne ve nonproduktif sebatlı öksürük en sık rastlanan semptomlarıdır. En tipik histopatolojik lezyon terminal bronşiollerdeki fibröz doku artışıdır.

Lezyonların tamamı yakını steroid tedavisi ile düzelmektedir. Radyolojik düzelleme fonksiyonel olandan önce görülür. Plastik bronşit tedavisi altta yatan akciğerin durumuna yönelik olarak bronş plaklarının atılmasını ya da öksürükle atılımını kolaylaştırıcı özel uygulamaları gerektirmektedir.

62 yaşındaki bayan hastamız, antibiyotik tedavisine yanıt vermeyen öksürük ve ilerleyici dispne yakınmakta idi. Klinik ve patolojik muayenelerimiz sonrasında plastik bronşit tanısına varıldı. Hastamızın semptomları beklenmedik biçimde steroid ve intrabronşial asetilsistein verilmesine cevap vererek kısa zamanda düzeldi.

**Anahtar Sözcükler: Bronşit; Dispne; Fibrinöz Plaklar**

Plastic bronchitis, also known as fibrinous bronchitis or pseudomembranous bronchitis, denotes the presence of rough bronchial casts that may be coughed up of or found at bronchoscopy or in tissue biopsy materials. The most common symptoms on presentation are, progressive dyspnea and nonproductive persistent cough. The characteristic histopathological lesion is proliferation of fibrinous tissue within terminal bronchioles. The lesions nearly completely resolve with steroid therapy. Radiological improvement is seen earlier than the functional. Therapy for plastic bronchitis needs specific measures to treat underlying pulmonary condition as well as supports designed to remove or facilitate the expectoration of bronchial casts.

Our patient is a 62 year old woman, complained of cough and progressive dyspnea, that did not respond to antibiotherapy. After our clinical and pathological examinations, we diagnosed her as plastic bronchitis. Our patient's symptoms were responsive to steroid or intrabronchial instillation of acetylcysteine therapy and were relieved in a short time, uneventfully.

**Key Words : Bronchitis; Dyspnoea; Fibrinous Casts**

Akut solunum yetmezliği, tanıma ve tanımlanan hasta grubuna göre değişkenlik gösterse de yoğun bakıma kabul edilen hastalarda en sık yatış nedenleri arasındadır. Bulguların çeşitliliği, bazı durumlarda tanı konmasını güçleştirmektedir.

Fibrinöz bronşit, plastik bronşit veya pseudomembranöz bronşit olarak bilinen durum, klinikte daha çok nonproduktif öksürük ve dispne ile ortaya çıkar. Plak oluşumlarının öksürükle atılmasından önce hastanın kliniğinde önceden geçirilmiş viral veya başka bir solunum yolu hastalığı hikaye-

si mevcuttur. Bakteriyel pnömonilerde de bronş tıkaçı veya kan pıhtısı oluşumuna rastlanmaktadır. Ancak bu olgularda bronş plağı nadirdir. Bu durum genellikle bronş astımı veya alerji gibi altta yatan bir bronkopulmoner hastalığın bulgusu olmasına rağmen, çoğu olguda plak oluşumunun nedeni tam olarak açıklanamamaktadır (1-3).

Olgumuzda bir ay önce gribal enfeksiyon hikayesi bulunan hastada akut olarak gelişen progressif dispne ve öksürük sonrasında fleksibl bronkoskopik olarak saptanan plastik (fibrinöz) bronşit kliniğinden bahsedilmektedir.

Başvuru tarihi: 22.08.2009 • Kabul tarihi: 22.05.2010

İletişim

Uzm.Dr. Esra Özer  
Mesa Hastanesi Yaşam Cad.No: 5 06510 Söğütözü/ANKARA  
Tel : 0 312 292 99 00 (9963)  
Faks : 0 312 292 99 10  
E-Posta Adresi : tacesra@yahoo.com

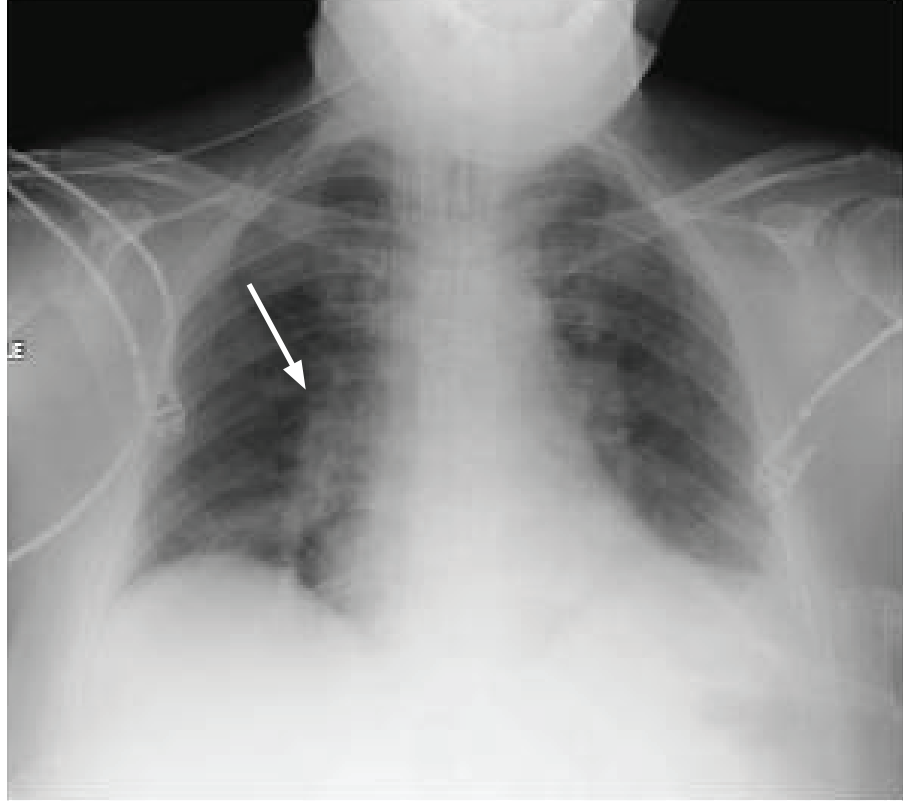
## Olgu

62 yaşında diyabet, geçirilmiş koroner bypass ve 1 ay öncesinde geçirilmiş üst solunum yolu enfeksiyonu hikayesi olan kadın hasta, progresif dispneye bağlı göğüs ağrısı, öksürük atakları ve ateş nedeni ile yoğun bakım ünitemize kabul edildi. Dinlemekle akciğer bazallerinde bilateral ince ralleri vardı. Akciğer grafisinde sağ akciğer bazalinde pnömonik infiltrasyonu mevcuttu (Şekil 1). Bilgisayarlı toraks tomografisinde (BT) bilateral baziller alveolar infiltrasyonlar saptandı (Şekil 2). Solunum fonksiyon testinde çok hafif küçük hava yolu darlığı ve difüzyonda hafif (DLCO:%69) azalma mevcuttu.

Beyaz küresi (14.000/mm<sup>3</sup>) ve c-reaktif proteini (CRP, 26 g/dL) yüksekti. Ekokardiografisinde bir patoloji saptanmadı. Arteriyel kan gazı (AKG) analizinde, PO<sub>2</sub>: 52 mmHg, PCO<sub>2</sub>: 57mmHg, SaO<sub>2</sub>:%80 olması üzerine noninvaziv mekanik ventilasyon (NIMV) tedavisine başlandı. 20 dakikalık NIMV (FiO<sub>2</sub>:%50, EPAP:5 mmHg, IPAP:7 mmHg) uygulaması sonrasında tekrarlanan AKG analizinde; pH: 7.42, pO<sub>2</sub>:50 mmHg; PCO<sub>2</sub>:63 mmHg, SaO<sub>2</sub>:%78 olması ve EKG'de ventriküler taşikardi görülmesi üzerine endotrakeal entübasyon yapılarak mekanik ventilasyon tedavisine başlandı.

PaO<sub>2</sub>>60 mmHg, PaCO<sub>2</sub><50 mmHg, pH: 7.35-7.45 olacak şekilde uygun FiO<sub>2</sub> ve PEEP ile CPAP modda ventilite edildi. Ekstübasyon sonrasında tekrar dispne, hipoksemi ve öksürük problemi gelişen hastada ayırıcı tanı amacı ile fleksibl bronkoskopi yapıldı. Sol ana bronş ve distal bronşlarda yapışkan sedef renkli plaklar gözlemlendi. Bronkoalveolar lavaj (BAL) sıvısında bol polimorfonükleer lökosit ve kan pıhtısına rastlandı. Mikroskopik incelemede patojen bir mikrororganizma saptanmadı. Ancak bronş plaklarının patolojik incelemesinde fibrinöz materyalin hakim olduğu gözlemlendi (Şekil 3,4).

Bu bulgular fibrinöz (plastik) bronşit tanısını desteklemekteydi. Hastalığın te-



Şekil 1: PA Akciğer Grafisi. Bilateral baziller infiltrasyonlar ve sol akciğerde şüpheli plevral effüzyon bulgusu



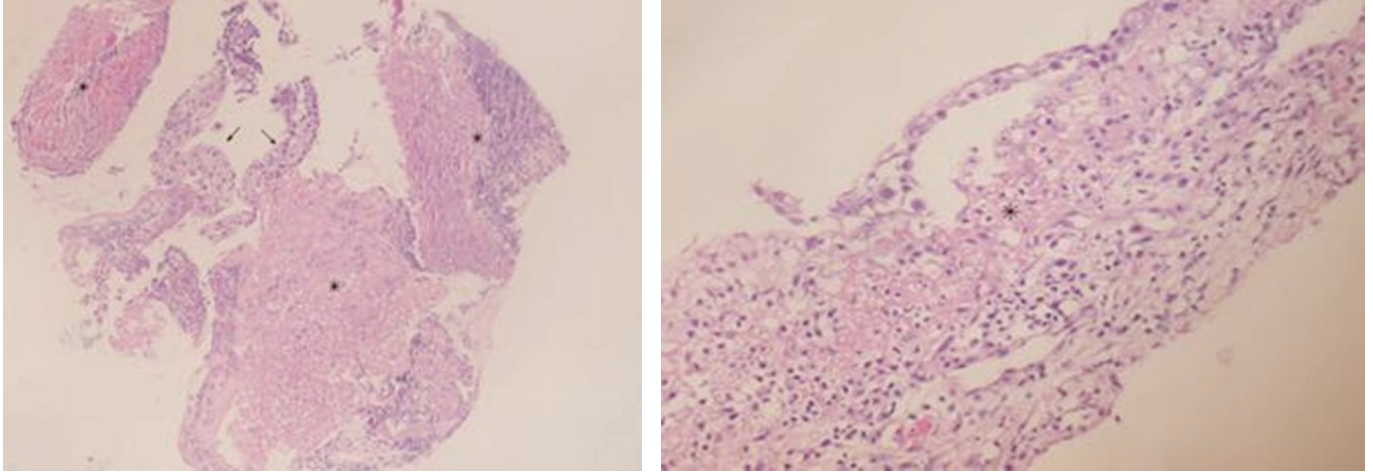
Şekil 2: Bigisayarlı Toraks Tomografisi. Sağ Akciğer alt lob anteroposteriorunda infiltrasyon

davisine hidrasyon, mukolitik ajanlar, oral steroid, intrabronşial asetilsisteinli lavaj ve göğüs fizyoterapisi ile devam edildi. Hastada çoklu antibiyotik [linezolid (2x1g) ve flukanazol (2x200) mg kombinasyonu] tedavisine yanıt alınamayan olgumuza steroid tedavisi başlandı. Hastaya steroid başlangıçta 1 mg/kg/gün olarak üç eşit dozda verilirken, hastanın klinik yanıtına göre steroid dozu, 1-3 ay sürecek bir tedavi şeklinde, günde 10-20 mg azaltıldı. Bronkoskopik intrabronşial asetilsisteinli lavaj, hastanın ciddi solunum sı-

kıntısına hiperkarbi ve hipoksinin eşlik ettiği durumlarda endotrakeal tüpten girilerek uygulandı. Bu tedavilerin sonucunda öksürükle sedef renkli plak atılımı olmaya başlayan hastanın dispnesi tamamen kayboldu. Klinik bulgularında bir hafta içinde rahatlama görülen hasta, onbeş gün sonra yoğun bakım ünitesinden çıkarıldı. Hastanın bilgisayarlı toraks tomografisi ile yapılan kontrollerinde alveolar infiltrasyonların azaldığı gözlemlendi (Şekil 5). Hasta medikal tedavi altında ve hekim takibinde olmak kaydı ile hastanemizden salimen taburcu edildi.

## Tartışma

Plastik (fibrinöz) bronşitin kesin nedeni tam olarak açıklanamamaktadır. Genellikle kronik bir hastalık sürecinde ortaya çıkan ve yıllarca sürebilen bir rahatsızlıktır. Hastalar çoğunlukla genç veya orta yaşlıdır. Bu hastalık erkeklerde kadınlardan daha sık görülür. Pulmoner tüberküloz veya bronş astımı gibi hastalıkların eşlik ettiği akut enfeksiyon ile birlikte de gö-



**Şekil 3,4:** Histopatolojik incelemede bronş epitelinde (oklar) inflamasyon ve fibrin (yıldız) proliferasyonu

rülebilmektedir (4). Bazen de sağlıklı bir kişide hiçbir etmen yok iken akut olarak ortaya çıkar. Kronikleşen olgular akut veya subakut atakların eşlik ettiği remisyonlarla seyredir. Fizik muayenede sadece klasik bronşit bulgularına rastlanabilirken, akciğerde amfizematöz değişiklikler ortaya çıkabilir (5).

Plastik bronşit trakeobronşial ağacın alt lobunda daha sık görülür. Bu hastalığı mukoid hasarlanma plakların üst lobtaki büyük segmentlere yerleşmesi ve bronş duvarına sıkıca tutunması ile ayırt edilir. Mukoid hasarlanma bronş astımı ile ilişkilidir (6).

Sanerkin ve ark., mukoid tıkaçlar ile bronş plaklarının bronş astımı, alerjik bronkopulmoner hastalık ve plastik bronşitte histopatolojik özelliklerini gözden geçirmişlerdir. Tüm plakların ve mukus tıkaçlarının patolojik bulgu olarak benzer özellikte olduğunu, bronş mukozasındaki alerjik cevaba bağlı olarak bu hastalıkların ortaya çıktığını saptamışlardır (7).

Morgan ve Bogomoletz, plastik bronşit oluşumunun patolojik değil klinik bir durum olduğunu, mukoid hasar, plastik bronşit ve alerjik bronkopulmoner asperjillozun birbiri ile örtüşebildiğini ama benzer olmadıklarını belirtmişlerdir (8).

Araştırmacılar çoğu plastik bronşit vakasının astım ile ilişkili olmadığını ve alerjinin tek sebep olduğunu vurgulamaktadırlar (9,10). Bizim olgumuzda, klinik ve patolojik olarak astımı düşün-

düren bir bulguya rastlanmadı. Daha sonra yapılan cilt testinde negatif sonuç elde edildi.

Nonprodüktif öksürük, ateş, bronş plaklarının öksürükle atılması sırasında en sık görülen klinik bulgularıdır. Bronş plağı oluşumu aylar önce geçirilmiş viral veya üst solunum yolu enfeksiyonundan sonra ortaya çıkmaktadır (4). Öksürükle atılan bu plaklar gıda aspirasyonu ile karıştırılabilir. Oskültasyon bulguları değişken ve nonspesifiktir. Akciğer grafisi bulguları tanısaldır. Bronş plağı oluşum sürecine obstrüktif amfizem, hava kaçakları, fokal hava boşluğu konsolidasyonu veya atelektazi eşlik edebilir. Olgumuzdaki bronş plağı oluşumu pnömونيye sekonder olarak gelişmiştir. Bu durumdaki nonprodüktif öksürük progresif dispneye neden olmuştur. Hastanın solunum sıkıntısı ile birlikte kalp ritminin bozulması ve hiperkpnisinin gelişmesi entübasyon gerekliliğine yol açmıştır.

Plastik (fibrinöz) bronşitin tedavisinde intrabronşial asetilsistein ile lavaj, hidrasyon, mukolitik ajanlar, steroid, ve göğüs fizyoterapisi yer almaktadır. Alta yatan pulmoner problemin veya alerjinin tedavisi plak oluşumunu azaltır veya sınırlandırılabilir (6). Steroidlerin rolünün belirgin olmamasına rağmen herhangi bir alerjik durumun tedavisinde yararlı olabilmektedir. Asetilsistein inhalasyonu veya fleksibl bronkoskopi ile lavaj sekresyonların temizlenmesinde fayda sağlayabil-



**Şekil 5:** Bilgisayarlı Toraks Tomografisi. Normal Akciğer parankim alanı.

mektedir (7). Bronş plağının çok büyük olduğu nadir olgularda plakların fleksibl bronkoskopi ile temizlenmesi bronşial mukozada yırtılmalara neden olabilmektedir. Buna rağmen, hastaların çoğunda bronş plağı başarı ile temizlenebilmektedir. Hastaların büyük bir kısmında semptomlar medikal tedaviye yanıt verir.

Medikal tedaviye yanıt alınamayan durumlarda lobektomi ile tam düzelleme sağlanır. Bizim olgumuzda intravenöz steroid ve intrabronşial asetilsistein instilasyonuna cevap iyi olmuştur ve medikal tedavi ile klinik düzelleme kısa zamanda ortaya çıkmıştır. Yalnız öksürük, dispne ve ateş gibi atipik semptomların görülmesi olgumuzda tanı konmasını ve ayırıcı tanıyı güçleştirmiştir.

Sonuç olarak, fleksibl bronkoskopi ile hızlı klinik tanıya ulaşma ve tedavi planında yoğun bakım avantajını kullanmanın ve tedavi etkinliğinin plastik bronşitte hayat kurtarıcı olduğunu düşünmekteyiz.

## KAYNAKLAR

1. Park JY, Elshami AA, Kang DS, Jung TH. Plastic bronchitis. *Eur Respir J* 1996;9:612-614.
2. Shikanai K. Two cases of fibrinous bronchitis. *Jap J Med* 1966;5(1):1-7.
3. Saracoğlu K. A Case of Fibrinous Bronchitis. *British Med J* 1960;1548.
4. Sleigh Johnson R, Sita-Lumsden EG. Plastic bronchitis. *Thorax* 1960;15:325-332.
5. Fairshter RD, Riley CA, Hewlett RI. Large bronchial casts. *Arch Intern Med* 1979;139:522-525.
6. Bowen AD, Qoadjhane K, Odagin K, Liston SL, Cumming WA, Sang Oh K. Plastic bronchitis: Large, Branching, Mucoïd Bronchial casts in children. *Am J Roentgenol* 1985;144: 371-375.
7. Sanerkin NG, Seal RME, Leopold JG. Plastic bronchitis, mucoïd impaction of bronchi and allergic bronchopulmonary aspergillosis, and their relationship to bronchial asthma. *Ann Allergy* 1976;24:586-594.
8. Morgan AD, Bogomoletz W. Mucoïd impaction of bronchi in relation to asthma and plastic bronchitis. *Thorax* 1988;23:356-369.
9. DiCindio S, Theroux M, Costarino A.T., Cook S, O'Reilly R. Plastic bronchitis: a case report. *Pediatric Anesthesia* 2004;14(6):520-523.
10. Liston SL, Porto D, Siegel LG. Plastic Bronchitis. *Laryngoscope* 2009;96(12):1347-1351.



# Ektopik Gebelik Olgularında Tanı Kriterlerinin Tedavi Seçimine Etkisi

*The Effect Of The Diagnostic Criteria To The Preferred Treatment In The Patients Diagnosed As Ectopic Pregnancy*

Murat Gözüküçük, Korhan Kahraman, Esra Çetinkaya, Emine Sezginkurt, Murat Sönmezer, Bülent Berker, Fulya Dökmeci

<sup>1</sup>Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı

**Amaç:** Ektopik gebelik olgularında tedavi seçiminde rol oynayan faktörleri belirlemek.

**Hastalar ve Yöntem:** Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı'nda Ocak 1998-Temmuz 2006 tarihleri arasında ektopik gebelik tanısı konulan ve tedavi edilen toplam 150 hastanın verileri retrospektif olarak değerlendirildi.

**Sonuçlar:** Toplam 150 hastanın 109'una (%72,9) cerrahi uygulanırken, 23 hasta (%15,3) parenteral Metotreksat ile tedavi edildi. Onsekiz hasta (%11,8) tedavi verilmeden izlendi. Cerrahi uygulanan 109 hastanın 83'üne (%76,1) laparoskopik, 26'sına (%23,9) laparotomi uygulandı. Laparoskopik yapılan 55 hastaya (%66) salpinjektomi, 23 hastaya (%27,6) salpingostomi yapılırken, kalan 5 hastada (%6,4) fimbrial yerleşim gösteren gebelik materyali fimbrial uçtan ekstirpe edildi. Laparotomi olan bütün hastalara salpinjektomi yapıldı. Tedavi verilmeden takip edilen hastalarda b-hCG düzeyleri anlamlı olarak daha düşüktü ( $P<0,05$ ). Laparotomi yapılan hastalarda b-hCG düzeyi, laparoskopik yapılan gruba göre anlamlı olarak yüksekti ( $P<0,05$ ). Nullipar hastalarda metotreksat tedavisi ve tedavisiz izlem, cerrahi tedaviye göre daha yüksek oranda tespit edildi ( $P<0,05$ ).

**Sonuç:** Ektopik gebelik tedavisinde, hastanın kliniği ve fertilitte durumu uygun tedavi seçiminde göz önünde bulundurulması gereken noktalardır.  $\beta$ -hCG düzeyleri değişkenlik göstermesine rağmen genellikle klinikle yakından ilişkilidir.

**Anahtar Sözcükler:** *B-hCG, Ektopik Gebelik, Laparotomi, Laparoskopik*

**Objectiv:** The aim of this study is to determine the factors affecting the treatment choice of ectopic pregnancy

**Patients and The Methods:** The conditions that may affect the choice and the treatment modalities of 150 patients diagnosed as ectopic pregnancy in Ankara University Faculty of Medicine Department of Gynecology and Obstetrics between January 1998 and July 2006 were assessed respectively.

**Results:** A hundred and nine (72,9%) of 150 patients were treated surgically, 23 (15,3%) got medical treatment and 18 patients (11,8%) were observed without getting any treatment (%11,8). Salpingectomy at 55 (66%) patients, salpingostomy at 23 (27,6%) patients and milking at 5 (6,4%) patients were done in the group of 83 patients (55,3%) at whom laparoscopy was performed. Patients in laparotomy group were treated with salpingectomy. The expectant group's hCG level was significantly lower than the other group's hCG levels ( $P<0,05$ ). At nulliparous patients, medical treatment and expectant management were more preferable methods, and salpingostomy were performed as surgical procedure commonly.

**Conclusion:** The clinical features and fertility conditions of the patients should be considered in the treatment of ectopic pregnancy. hCG levels could vary depending on the clinical features.

**Key Words:** *B-hCG, Ectopic Pregnancy, Laparotomy, Laparoscopy*

Başvuru tarihi: 12.08.2009 • Kabul tarihi: 31.03.2010

İletişim

Dr. Murat Gözüküçük  
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı  
Telefon : 0 312 595 64 05  
E-Posta Adresi: muratgozkucuk@gmail.com

Ektopik gebelik uterin kavite dışında gelişen gebelikleri tanımlar ve bütün gebeliklerin yaklaşık %2'sini oluşturur. Maternal mortalitenin %10'undan sorumludur (1). Ektopik gebeliklerin yaklaşık %97'si tubada görülmektedir. Klasik triadi patognomonik olmamakla birlikte menstruasyon gecik-

mesi, vajinal kanama ve tek taraflı alt kadran ağrısıdır. Medikal tedavi, cerrahi tedavi veya bekle-gör yönetimi uygulanabilecek yaklaşımlardır. 1980'lerden itibaren laparoskopik, tanı ve tedavi için standart bir yaklaşım olmuştur (2). Metotreksat ile ilgili yapılan çalışmalarda başarı oranı ve tedavi sonra-

sı fertilité oranları diğer yöntemlerle benzer bulunmuştur (3). Bütün bunların yanında tedavide etkili olan hastanın kliniği ve klinisyenin yaklaşımıdır.

Bu çalışma ektopik gebelik olgularında kliniğimizde uygulanan tedavi seşim protokolünü belirlemek ve klinisyeni farklı takibe yönlendiren faktörleri belirlemek amacıyla yapılmıştır.

## Materyal ve Yöntem

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı'nda Ocak 1998- Aralık 2005 tarihleri arasında ektopik gebelik tanısıyla yatırılarak tedavi edilen 150 hastada izlenen yollar retrospektif olarak değerlendirildi. Hastaların tanı konulmasını sağlayan obstetrik öyküleri, başvuru muayene bulguları, transvajinal ultrasonografi (TV-USG) bulguları,  $\beta$ -hCG düzeyleri ve uygulanan tedavi yöntemleri kaydedildi. Ektopik gebelik tanısı seri  $\beta$ -hCG takipleri ve TV-USG bulguları ile konulmuştu ve erken haftada başvuran hastalarda probe küretajlar ve opere olan hastalarda histopatoloji ile doğrulanmıştı.

Hastalar, uygulanan tedavi yöntemlerine göre cerrahi tedavi, medikal tedavi ve tedavisiz izlem (bekle-gör) grubu olarak üç gruba ayrıldı. Cerrahi tedavi alan grup cerrahi yaklaşım şekline göre laparotomi (L/S) ve laparotomi (L/T) grupları olarak ikiye ayrıldı. Bunlar kendi içerisinde uygulanan cerrahi tekniğe göre salpinjektomi, salpingostomi ve fimbrial milking olarak üçe ayrıldı. Medikal tedavi verilen hastalarda tek doz veya mükerrer dozlarda (50 mg/m<sup>2</sup>) Metotreksat uygulandığı gözlemlendi.

İstatistiksel değerlendirme SPSS 11.0 programı kullanılarak Student's t-testi ve Mann Whitney U-testi ile yapıldı. P<0,05 değerleri istatistiksel anlamlı olarak kabul edildi.

## Sonuçlar

Ektopik gebelik tanısı alan 150 hastanın yaş ortalaması 30,53'dü (yaş aralığı; 20-43). Hastaların 70'i nullipar-ken 80 hasta multipardı. 150 hastanın 109'unun (%72,9) cerrahi olarak, 23 hastanın (%15,3) medikal olarak, 18 hastanın ise (%11,8) bekle-gör yöntemi ile tedavi edildiği saptanmıştır. Cerrahi olarak tedavi edilen hastaların (n=109) 83'ünde (%76,1) laparotomi, 26'sında ise (%23,9) laparotomi tercih edilmiştir. L/S yapılan hastaların 55'ine (% 66) salpinjektomi, 23'üne (%27,6) ise salpingostomi tekniğinin uygulandığı izlendi. 5 (% 6,4) hastada fimbrial yerleşimli gebelik materyali laparoskopik olarak ekstirpe edilmişti (milking). Laparotomi tercih edilen bütün hastalarda cerrahi tekniğin salpinjektomi olduğu görüldü. Hastaların aldıkları tedavi,  $\beta$  hCG değerleri, ultrasonografi bulguları, tanı sırasındaki klinik bulguları ve pariteleri Tablo 1 ve Tablo 2'de sunulmuştur. Nullipar hastalarda; medikal tedavi veya bekle gör tedavisinin tercih edilme oranının yüksek olduğu (P<0,05), cerrahi tedaviye alınanlarda ise, daha sıklıkla salpingostomi uygulandığı saptandı.

Akut batın bulguları ve transvajinal ultrasonografide (TV-USG) karında serbest sıvı görüntüsü saptanan hastaların laparotomi ile tedavi edilme oranı anlamlı yüksek saptandı (P<0,05).  $\beta$ hCG düzeyleri bekle-gör grubunda

ortalama 579,3 IU/ml, medikal tedavi alan grupta 2232,4 IU/ml ve cerrahi alan grupta 2057,7 IU/ml şeklindeydi. Bekle-gör grubunun  $\beta$ hCG düzeyleri diğer grupların değerlerinden anlamlı olarak düşüktü (P<0,05). Medikal tedavi alan hastaların  $\beta$ hCG düzeyleriyle, cerrahi tedavi uygulanan hastaların  $\beta$ hCG düzeyleri arasında fark yoktu. Ancak laparotomi grubunun  $\beta$ hCG düzeyi L/S grubundan anlamlı yüksek saptandı (P<0,05). Laparotomi yapılan hastalarda ortalama  $\beta$ hCG düzeyi 2820,1 IU/ml iken, laparotomi yapılan grupta 1818,9 IU/ml idi.

Medikal tedavi alan toplam 29 hasta varken,  $\beta$ hCG düzeylerinin düşmemesi ya da artması nedeniyle 3 hastada Metotreksatın aynı dozdan tekrarlandığı görüldü. Altı hastanın ise yapılan TV-USG'de douglasta belirgin sıvı olması ve hemoglobün takiplerinde düşme görülməsi nedeniyle intraabdominal kanama şüphesiyle cerrahi tedaviye alındığı belirlendi.

## Tartışma

Ektopik gebelik tedavisinde bekle-gör yöntemi, medikal ve cerrahi tedavi gibi farklı yaklaşımlar vardır. Günümüzde bu yaklaşımlar kabul görse de önerilen hastanın bulgularını ve fertilitésini göz önünde bulundurarak hastanın durumuna özel tercih yapmaktır. Cerrahi yöntem ilk olarak 1883 yılında kullanılmıştır. 1970'li yıllarda laparotomi kullanılmaya başlanmış ve günümüzde klasik yaklaşım haline gelmiştir (4). Laparotomi seçiminde hastanın kliniği, laparotomiye engel bir durumun olmaması ve cerrahın tecrübesi önemli noktalar (5). Tedavi sonrası gebelik

**Tablo1:** Ektopik Gebelik Olgularında Tedavi Seçimini Etkileyen Faktörler

	n (%)	Nullipar hasta (n/%)	Multipar hasta (n/%)	Ciddi klinik bulguların varlığı* (n)	TV-USG'de belirgin mayı varlığı (n)	$\beta$ -hCG düzeyleri (miu/mL)
Cerrahi Tedavi	109 (72,9)	42/38,5	67/61,5	12	60	2057,7
Medikal Tedavi	23 (15,3)	16/69,5#	7/30,5	-	1	2232,4
Tedavisiz İzlem	18 (11,8)	12/66,6#	6/33,4	-	-	579,3#
Toplam	150 (100)	70/46,6	80/53,4	12	61	-

\*: Tanı veya tedavi esnasında hastada var olan hemodinami bozukluğu, rüptür ve hemoraji bulgularının mevcudiyeti

#:p<0,05

**Tablo 2:** Tedavi Edilen Ektopik Gebelik Olgularında Cerrahi Teknik Seçimini Etkileyen Faktörler

		n (%)	Nullipar hasta (n/%)	Multipar hasta (n/%)	Ciddi klinik bulguların varlığı* (n)	TV-USG'de belirgin mayi varlığı (n)	$\beta$ -hCG düzeyleri (miu/mL)
L/S	Salpinjektomi	55 (50,4)	23/41,8	32/58,2	-	32	1873,4
	Salpingostomi	23 (21,1)	15/65,2#	8/34,8	-	5	1751,3
	Milking	5 (4,6)	3/60	2/40	-	-	1531,3
L/T Salpinjektomi		26 (23,9)	3/11,5	23/88,5#	12	23	2820,1#
Toplam		109 (100)	44/40,3	65/59,7	12	60	-

\*: Tanı veya tedavi esnasında hastada var olan hemodinami bozukluğu, rüptür ve hemoraji bulgularının mevcudiyeti

#:  $p < 0,05$

oranları ve kısa dönem sonuçlar bakımından laparoskopinin hemodinami si stabil hastalarda laparotomiye göre daha etkili olduğunu gösteren çalışmaların bulunmasına rağmen, iki tedavi şekli arasında fark olmadığını gösteren çalışmalar da mevcuttur (6,7). Çalışmamızda 109 hastanın 26'sında laparotominin tercih edildiği görülmektedir. Ancak bu hastaların çoğunda hemodinamik bozukluk dikkati çekmektedir.

Kraliyet Koleji Jinekolog ve Obstetrisyenler Birliği (The Royal College of Obstetricians and Gynaecologists-RCOG) çoğu ektopik gebelik vakasında laparoskopik yaklaşımı ve eğer karşı tuba sağlamsa salpinjektomiye önermektedir (8). Buna rağmen fallop tüplerini korumaya yönelik, cerrahi tedavide salpingostomi uygulamayı öneren çalışmalar da bulunmaktadır (9). Laparoskopik veya laparotomik salpingostomi arasında reproduktif sonuçlar yönünden fark olmadığı gösterilmiştir (10). Yao ve Tulandi (5) laparoskopik ve laparotomi ile yapılan salpingostomi sonrası fertilitite sonuçlarını değerlendirmişlerdir. Yaklaşık 811 hastanın laparotomi sonrası intrauterin gebelik oranı %61,4 ve tekrar ektopik gebelik oluşma oranı ise %15,4 olarak bulunmuştur. Yine laparoskopik grubunda 703 hastada benzer sonuçlar elde edilmiştir (%61,0 ve %15,5). Bu çalışmada, salpingostomi tekniğinin sadece laparoskopik yaklaşımda tercih edildiği saptanmış ve genellikle fertilitatesini tamamlamamış hastalarda uygulandığı gözlenmiştir. Hastaların doğurganlık

durumlarının da tedavi yöntemi seçiminde etkin olduğu gözlenmiştir. Salpingostomi yapılan veya medikal tedavi ile takip edilen hastalarda nulliparite oranının anlamlı olarak yüksek olduğu dikkat çekicidir. Benzer etkilenme literatürde de bildirilmektedir (11).

Bekle-gör yönetiminin % 47-82 arasında etkin olduğu bildirilmiştir. Bu şekilde takip edilecek hastalarda  $\beta$ -hCG düzeylerinin 1000 mIU/ml'nin altında olması, 3 cm'den küçük kesenin olması ve fetal kalp atımlarının görülmemesi önerilen kriterlerdir (12,13). Son yıllarda yapılan bir çalışmada 107 hastada, bekle-gör yönetimle %70 hastada başarı elde edilmiş ve başarılı olunan hastaların yaşı, hCG düzeyleri ve progesteron düzeyleri başarısız olunan hastalara göre anlamlı olarak daha düşük saptanmıştır (14). Çalışmamızda, sadece bekle-gör yönetim ile takip ettiğimiz 23 hastada %78,2 oranında başarı elde edilmiş, hastaların 18'inde tedavide başarı sağlanırken 5 hasta ek olarak cerrahi veya medikal tedaviye alınmıştır. Başarı sağlanan hastaların serum hCG düzeyleri (579,3miu/ml), medikal tedavi (2232,4 miu/ml) ve cerrahi tedavi (2057,7 miu/ml) gruplarının hCG düzeylerine göre anlamlı olarak düşük bulunmuştur ( $P < 0,05$ ).

Medikal tedavide yaygın olarak metotreksat kullanılmaktadır. Hiperosmolar glukoz, prostaglandinler ve mifepriston kullanılan diğer ajanlardır. Metotreksat genellikle intramusküler tek doz 50 mg/m<sup>2</sup> şeklinde uygulanır ve başarı ilacın kullanılacağı has-

tanın tercihi ile ilişkilidir (15). Kontrendike olduğu durumlar ciddi abdominal pelvik ağrı, hemodinamik bozukluk, akut hemoperiton bulguları ile karaciğer, böbrek ve kemik iliği yetmezlikleridir. 5000  $\beta$ -hCG mIU/mL değeri ve fetal kardiak atımın izlenmesi relatif kontrendikasyon oluşturmaktadır. 1993-2004 yılları arasında Metotreksat ile tedavi edilmiş hastaların verilerinin sunulduğu bir analizde başarı oranı %65-95 arasında bulunmuş ve %3-27 oranında doz tekrarı gerekmiştir (16).  $\beta$ -hCG değerlerine göre medikal tedavi ile başarı oranları yakından ilişkilidir. Liscomb ve ark. yaptıkları çalışmada 495 hastanın 448'inde başarı sağlamışlar ve bu çalışmada başarı sağlanan hastalarda hCG düzeyleri ortalama 3915 IU/mL, başarısız olunan grupta ise 9680 IU/mL olarak bulunmuştur (17). Toplam 29 hastada bu yöntemin kullanıldığı, bunlardan altısında cerrahi tedavi, üçünde de metotreksat dozunun tekrarının gerektiği düşünülürse başarı oranının %80, doz tekrarı oranının da %10 olduğu görülmektedir. Beta hCG düzeylerinin cerrahi tercih edilen grupla karşılaştırıldığında farklı olmadığı saptanmıştır.

Tercihinde göz önünde bulundurulması gereken noktalar doğurganlık durumları, hCG düzeyi, hastanın kliniği ve USG bulgularıdır (18). Çalışmamızda  $\beta$ -hCG yüksekliği ve ciddi klinik bulgular gösteren hastalarda laparotominin tercih edildiği görülmektedir. Bu vakaların çoğunda ektopik gebeliğin rüptüre olduğu ve hastaların hemodinamik şok bulguları ile başvurdu-

ları görülmüştür. TV-USG'de belirgin mayinin saptandığı hastalarda laparotominin ve L/S salpinjektominin daha sık uygulandığı dikkati çekmektedir. Bütün gruplardaki hastaların tamamen iyileştiği ve sorunsuz olarak taburcu edildiği düşünüldüğünde erken

dönem komplikasyonlar açısından tedaviler arasında fark olmadığı söylenebilir.

Sonuç olarak ektopik gebelik tedavisinde hastanın kliniği, doğurganlık durumu,  $\beta$ -hCG uygun tedavi seçiminde göz

önünde bulundurulması gereken noktalar.  $\beta$ -hCG düzeyleri değişkenlik göstermesine rağmen genellikle hastanın klinik bulguları ile korelasyon göstermekte ve tedavi seçiminde belirleyici rol oynamaya devam etmektedir.

## KAYNAKLAR

- 1) Lozeau AM, Potter B. Diagnosis and management of ectopic pregnancy. *Am Fam Physician* 2005;72(9):1707-1714.
- 2) Hajenius PJ, Mol BW, Bossuyt PM, Ankum WM, Van der Veen F. Interventions for tubal ectopic pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* 2000;(1):CD00324.
- 3) Farguhar CM. Ectopic pregnancy. *Lancet* 2005;366:583-591.
- 4) Tulandi T, Saleh A. Surgical Management of Ectopic Pregnancy. *Clin Obst.&Gyn.* Volume 42(1), March 1999, pp 31-38.
- 5) Aharoni A., Guyot B. and Salat-Baroux J. Operative laparoscopy for ectopic pregnancy: how experienced should the surgeon be? *Human Reproduction*; 1993;8, 2227-2230.
- 6) Yao M, Tulandi T. Current status of surgical and nonsurgical management of ectopic pregnancy. *Fertil Steril.* 1997;67:421-433.
- 7) Oelsner G, Goldenberg D, Admon M, et al. Salpingectomy by operative laparoscopy and subsequent reproductive performance. *Human Reprod.* 1994;9:83-86.
- 8) Royal College of Obstetricians and Gynaecologists (RCOG) (1999) Guideline no. 21 The Management of Tubal Pregnancy. London, RCOG Press.
- 9) Tozer AJ, Shaxted E. A review of the use of minimally invasive surgery in the management of ectopic pregnancy in a district general hospital. *Gynaecological Endoscopy.* 1996;5: 21-24.
- 10) Lunderoff B, Thorburn, Lindblom B. Fertility outcome after conservative surgical treatment of ectopic pregnancy evaluated in a randomized trial. *Fertil Steril.* 1992;57:998-1002.
- 11) Kirk E, Bourne T. The nonsurgical management of ectopic pregnancy. *Current Opinion in Obstetrics and Gynecology* 2006;18:587-593.
- 12) Shalev E, Peleg D, Tsabari A, Romano S, Bustan M. Spontaneous resolution of ectopic tubal pregnancy: natural history. *Fertil Steril* 1995;63:15-9.
- 13) Trio D, Strobelt N, Picciolo C, et al. Prognostic factors for successful expectant management of ectopic pregnancy. *Fertil Steril* 1995; 63:469-472.
- 14) Elson J, Tailor A, Banerjee S, et al. Expectant management of tubal ectopic pregnancy: prediction of successful outcome using decision tree analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2004; 23:552-556.
- 15) Stovall TG, Ling FW. Single dose methotrexate: an expanded clinical trial. *Am J Obstet Gynecol* 1993; 168:1759-1765.
- 16) Kirk E, Condous G, Bourne T. The nonsurgical management of ectopic pregnancy. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2006; 27:91-100.
- 17) Liscomb GH, Givens VA, Meyer NL, Bran D. Previous ectopic pregnancy as a predictor of failure of systemic methotrexate therapy. *Fertil Steril* 2004; 81:1221-1224.
- 18) Murray H, Baakdah H, Bardell T, Tulandi T. Diagnosis and treatment of ectopic pregnancy. *CMAJ* 2005;173(8):905-912.

# Post Term Gebeliklerde Doğum İndüksiyonu Öncesinde Lokal İsosorbid Mononitrat Uygulamasının Servikal Olgunlaşma ve Doğum Eylemi Üzerine Etkisi

To Assess The Cervical Ripening Effect Of Nitric Oxide Donor Isosorbid Di Nitrate In Post Term Pregnancies

Seda Tamsoy Atlıman, Rana Karayalçın, Sarp Özcan, Mustafa Uğur

Dr.Zekai Tahir Burak Kadın Sağlığı Eğitim ve Araştırma Hastanesi

**Amaç:** Post term gebeliklerde lokal olarak uygulanan nitrik asit donörü isosorbid di nitrat'ın servikal olgunlaşma üzerindeki etkilerini araştırmak.

**Metod:** Çalışma prospektif randomize olarak planlanmıştır. Post term 76 hastanın 36'sına servikal olgunlaşma için 40 mg. İsosorbid di nitrat uygulanmış, kontrol grubunda 40 hastaya oksitosin ile indüksiyon başlanmıştır.

**Sonuç:** Çalışma grubunda 6. saatte Bishop skoru  $5,39 \pm 2,1$  ; kontrol grubunda  $4,7 \pm 2$  olarak saptanmıştır. Çalışma grubunda istatistiksel olarak anlamlı olmayan bir Bishop skoru artışı mevcuttur.

**Tartışma:** Taşisistol ve uterin hiperstimülasyon prostaglandin analoglarının en önemli yan etkileridir. Bu yan etkilerden kaçınmak amacıyla son yıllarda nitrik oksit donörleri kullanıma girmiştir. Çalışmamızda serviksi matür olmayan post term gebelerde isosorbid di nitrat ' in uterin hiperstimülasyon yapmaksızın serviks olgunluğunu arttırdığını gösterdik.

**Anahtar Sözcükler:** *Post term gebelik, Prostaglandin analogları , Nitrik asit donörleri, Servikal olgunlaşma*

**Method:** This is a prospective randomised study. We evaluated 76 post term pregnancy. On the study group 36 patients received 40 mg. Isosorbid di nitrate. In the control group 40 patients received oxytocin for labor induction.

**Results:** In the study group cervical Bishop score was  $5,39 \pm 2,1$  in the control group  $4,7 \pm 2$  respectively. This increase was statistically insignificant.

**Conclusion:** We have documented the cervical ripening effect of local nitric oxide donor Isosorbid di nitrate in postterm pregnancies.

**Key Words:** *Post term pregnancies, Prostaglandin analogs, Nitric Oxide, Cervical Ripening*

Doğum yönetiminde amaç sağlıklı bir fetusun minimal travma ile doğurtulmasının sağlanmasıdır. Gebeliklerin yaklaşık %25-30'u maternal veya fetal sebeplerden dolayı yüksek riskli olarak tanımlanmakta ve bunlar perinatal mortalite ve morbiditenin %75-80 nedeni olmaktadır. Morbidite ve mortalite % 25 oranında risk bulunmayan gebeliklerde ortaya çıkmaktadır, bu nedenle tüm gebeler doğum eylemi sırasında yakından takip edilmelidirler (1).

Son adet tarihinden itibaren 3 294 günden (42 hafta) fazla süre geçen gebelikler post term olarak tanımlanırlar ve serviks uygunsa doğum başlatılır. Hay-

van deneylerinde bir serbest radikal olan nitrik oksidin servikal olgunlaşmayı sağladığı gösterilmiştir (2). Nitrik oksit donörlerinin prostaglandinlerin yan etkileri olan uterin hiperstimülasyon ve taşisistol oluşturmadan servikal olgunlaşma sağladığı gösterilmiştir (3-4). Çalışmamızda lokal nitrik asit donörü olan isosorbid di nitrat servikal olgunlaşma ve doğum eylemi üzerindeki etkisi açısından incelenmiştir.

## Materyal-Metod

Dr. Zekai Tahir Burak Kadın Sağlığı Eğitim ve Araştırma hastanesi Doğum Ünitesine post term gebelik tanısıyla

Başvuru tarihi: 26.01.2010 • Kabul tarihi: 14.04.2010

İletişim

Doç. Dr. Rana Karayalçın  
Dr.Zekai Tahir Burak Kadın Sağlığı Eğitim ve Araştırma Hastanesi  
Telefon : 0 312 310 31 00  
E-Posta Adresi: rkarayalcin@yahoo.com

doğum indüksiyonu için yatırılan gebeler çalışmaya alınmıştır. Toplam 76 gebe üzerinde yapılan çalışmada 36 gebeye servikal olgunlaşma için 40 mg. isosorbid di nitrat (Monoket ) vaginal olarak uygulanmış, kontrol grubu olarak 40 gebe oksitosin ile doğum indüksiyonuna alınmıştır. Tüm gebelikler I. ve II. trimester ultrasonografi ölçümleri ile post term oldukları gösterilmiştir. Bishop skoru 6'dan büyük olanlar, çoğul gebelikler, prezentasyon anormallikleri, vajinal kanama, hipertansiyon, maternal kardiyovasküler hastalık, geçirilmiş uterin operasyon, PROM, nitratlara karşı duyarlılığı olanlar çalışma dışında tutuldular. Tüm post term gebelerde vajinal muayene ile Bishop skorları belirlendi, ultrasonografi ile amnion mayi durumu ve tahmini fetal ağırlıkları hesaplandı. Olgular randomize edilerek 2 gruba ayrıldı. Çalışma grubunda vajinal yolla posterior fornixse 40 mg. Monoket uygulandı. 6 saat süresince vital bulgular takip edildi. Kontinü fetal monitörizasyona alındılar. Her 3 saatte bir vajinal muayene ile bishop skoru değerlendirildi. 6. saatte Bishop skoru 6'dan büyük olanlar oksitosin ile indüksiyona alındılar. Bunun öncesinde amniotomi uygulandı. Kontrol grubunda 6. saatte Bishop skoru uygun olanlar oksitosin ile indüksiyona alındılar. İndüksiyon protokolü 500 cc izotonik sodyum klorür içerisinde 5 ünite oksitosin konularak, 4 mIU/dk dozunda başlanarak her 15 dakikada bir 4 mIU artırılarak eylem başlatılmıştır. Aktif eylem %60 efasman ve 3 cm servikal açıklık olarak tanımlandı. 2 saat süresince dilatasyonda saatte 1 cm'den az açılma olması ilerlemeyen eylem olarak kabul edildi. Tüm hastaların demografik özellikleri yanı sıra aktif doğum eylemine kadar geçen süreler, bazal ve 6. saat sonundaki Bishop skorları, doğuma kadar geçen süreler, doğum şekilleri ve yan etkiler değerlendirildi.

## İstatistik

İstatistik analiz 'SPSS for Windows.11' istatistik paket programı ile yapıldı. Karşılaştırmalarda ki-kare, bağımsız gruplarda t-testi, Mann-Whitney-U

testi, Wilcoxon eşleştirilmiş iki örnek testi ve Kruskal Wallis testleri kullanıldı. p<0.05 değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

## Bulgular

Çalışmada 76 gebe incelendi. 36 gebeye servikal olgunlaşma için 40 mg Monoket verildi, kontrol grubunda 40 hastaya oksitosin ile indüksiyon öncesi spontan takip uygulandı. Kontrol grubunun yaş ortalaması  $25 \pm 5,27$ ; çalışma grubunda ise  $25 \pm 5,22$  olarak bulundu. Kontrol grubunda gestasyonel süre  $41 \pm 0,615$ ; çalışma grubunda  $41 \pm 0,65$  olarak tesbit edildi. Çalışma grubunda 10 hasta (%27,8), kontrol grubunda ise 24 hasta (%60) multipardı. (p=0,010).

bunda  $4,7 \pm 2$  olarak saptandı. Çalışma grubunda istatistiksel olarak anlamlı olmayan bir Bishop skoru artışı mevcuttu.

Her iki grupta da bazal ve 6. saat Bishop değerleri arasında istatistiksel anlamlı bir artış saptanmıştır (p<0,05- Wilcoxon Eşleştirilmiş örnek testi)

Gruplar arasında doğuma kadar ve doğumun aktif fazına kadar geçen süreler karşılaştırıldığında çalışma grubunda kabul anından doğumun aktif fazına kadar ve doğuma kadar geçen süreler daha kısa olarak bulunsu da istatistiksel bir farklılık bulunamamıştır (p>0,05).

Çalışma grubunda 14 (%38,9) gebe; kontrol grubunda ise 20 (%50) gebe vajinal yolla doğum yaptılar. Çalış-

**Tablo 1: Maternal Demografik Özellikler**

	n (Ortanca)	Std. Sapma			
Grup	<i>İsosorbid</i>	<i>Kontrol</i>	<i>İsosorbid</i>	<i>Kontrol</i>	<i>p Değeri</i>
YAŞ	36(25)	40(25)	5,22	5,27	0,963
GH*	36 (41)	40(41)	0,65	0,66	0,929
Parite	n (Grup İçi %)	Toplam	<i>p Değeri</i>		
Nullipar	26(%72,2)	16(%40,0)	42(%55,3)	0,010	
Multipar	10(%27,8)	24(%60,0)	34(44,7)		

\*gestasyonel hafta

**Tablo 2: Bishop Skorları**

Grup	N	Ortanca	Min	Max	p Değeri	
BAZAL BISHOP	İsosorbid	36	2,89	1	6	0,32
	Kontrol	40	3,25	1	6	
	Toplam	76	3,08	1	6	
FİNAL BISHOP (6 saat sonraki)	İsosorbid	36	5,39	1	9	0,134
	Kontrol	40	4,70	1	8	
	Toplam	76	5,03	1	9	

T-testi ve ki kare testi kullanılmıştır. (p<0,05 anlamlıdır)

Gebelerin anamnezlerinden elde edilen verilere göre iki grup açısından özgeçmiş, ilaç kullanımı ve geçirilen operasyonlar açısından farklılık bulunmadı. Her iki grupta bazal NST sonuçlarında uterin kontraksiyonlar aynı %60 oranında bulundu. Çalışma grubunda Bishop skoru  $2,89 \pm 1,4$ ; kontrol grubunda  $3,15 \pm 1,5$  olarak bulundu. 6. saat sonunda ise Bishop skoru çalışma grubunda  $5,39 \pm 2,1$ ; kontrol gru-

ma grubunda 6 hastaya sefalopelvik uyumsuzluk, 2 hastaya fetal distress, 14 hastaya ilerlemeyen eylem endikasyonları ile C/S uygulanırken kontrol grubunda 6 hastaya CPD, 8 hastaya fetal distress, 6 hastaya ilerlemeyen eylem nedeniyle C/S uygulanmıştır. Doğum şekilleri ve sezaryen endikasyonları açısından iki grup arasında farklılık saptanmamıştır (p=0.035)

**Tablo 2: Bishop Skorları**

Grup	N	Ortanca	Min	Max	p Değeri	
BAZAL BISHOP	İsosorbid	36	2,89	1	6	0,32
	Kontrol	40	3,25	1	6	
	Toplam	76	3,08	1	6	
FINAL BISHOP (6 saat sonraki)	İsosorbid	36	5,39	1	9	0,134
	Kontrol	40	4,70	1	8	
	Toplam	76	5,03	1	9	

**Tablo 3: Doğum Şekilleri**

Grup	DOĞUM ŞEKİLLERİ	Toplam	p Değeri		
	n	Sezaryen	Vajinal		
Grup İsosorbid	n				0,458
	Grup içinde %	22	14	36	
Grup Kontrol	n	%61,1	%38,9	%100,0	0,458
	Grup içinde %	20	20	40	
Toplam	n	%50,0	%50,0	%100,0	0,458
	Grup içinde %	42	34	76	
	n	%55,3	%44,7	%100,0	

Ki Kare Testi kullanılmıştır. p < 0,05 anlamlıdır.

**Tablo 4: Yenidoğan Sonuçları**

Grup	n( Grup İçi %)	n( Grup İçi %)	p Değeri	
	İsosorbid	Kontrol	Toplam	
APGAR(<7)	0(%0,0)	2(%5,0)	2(%2,6)	0,495
APGAR(>7)	36(%100,0)	38(%95,0)	74(%97,2)	
YOĞUN BAKIM VAR	0(%0,0)	2(%5,0)	2(%2,6)	0,495
YOĞUN BAKIM YOK	36(%100,0)	38(%95,0)	74(%97,2)	
FETAL AĞIRLIK	n(Ortanca)	Std. Sapma	p Değeri	
	36(3396) 40 (3490)	306,056 365,303	0,227	

T-testi ve ki kare testi kullanılmıştır. (p<0,05 anlamlıdır)

Gruplar arasında doğum kiloları, I. ve V. dakika Apgar skorları ve yeni doğan servisine çıkarılma açısından anlamlı bir farklılık saptanmamıştır.

Gruplar arasında maternal vital bulgular açısından fark saptanmadı. Çalışma grubunda sadece 2 hastada geçici taşikardi gözlemlendi ( %5,6). Aynı iki hastada maternal taşikardiye sekonder geçici fetal taşikardi izlendi. Çalışma grubunda %33,3 oranında baş ağrısı en sık görülen yan etki olarak saptandı. Hastaların çoğu baş ağrısını hafif derece olarak yorumladılar. Kontrol grubunda iki hastada uterin hiperstimülasyon gelişti. Çalışmaya dahil edilen hiçbir hastada postpartum komplikasyon gelişmedi.

## Tartışma

Postterm gebelerde artan maternal ve fetal morbidite nedeniyle doğum indüksiyonu gerekmektedir. İndüksiyon başarısını arttırmak ve servikal olgunlaşmayı sağlamak için çeşitli ajanlar kullanılmaktadır. Prostaglandin analogları bu amaçla kullanımı üzerine çeşitli çalışmalar yapılmıştır (5-6). Taşisistol ve uterin hiperstimülasyon prostaglandin analoglarının en önemli yan etkileridir. Bu yan etkilerden kaçınmak amacıyla son yıllarda nitrik oksit donörleri kullanıma girmiştir. Çalışmamızda serviksi matür olmayan post term gebelerde isosorbid di nitrat uterin hiperstimülasyon yapmaksızın serviks olgun-

luğunu arttırıcı etkisini incelemeyi amaçladık.

Chanrachakul ve arkadaşları bir çalışmada 55 gebede isosorbid di nitrat 52 gebede ise PG E1 uygulamışlar ve 24. saatte servikal matürasyonu aynı bulmuşlardır (4). Doğum süreleri İsosorbid grubunda daha kısa bulunmuştur. Beraberinde isosorbidin, misoprostol kadar etkin servikal olgunlaşma sağlamasına rağmen uterin hiperstimülasyon yaratmadığını sadece minör yan etkileri olduğunu belirtmişlerdir. Bizim çalışmamızda Bishop skorları açısından İsosorbid grubunda 6. saat sonunda istatistiksel olmayan bir artış saptadık. Ancak kontrol grubunda çok sayıda multipar hasta olması bu farkın azlığını açıklayabilir.

Doğumun aktif fazına kadar geçen süre ve doğum süreleri açısından Charanchakul çalışmasına benzer İsosorbid açısından anlamlı bir farklılık saptamadık. Bu iki sürede istatistiksel olmayan şekilde fark vardı ( Çalışma grubu 8,33-16,64 saat vs kontrol grubu 10,35-17 saat).

Çalışma grubunda C/S oranı %61 kontrol grubunda % 50 olarak bulundu. Bu bulgularımız literatürde postterm gebeliklerde bildirilen sezaryen oranlarında artış ile uyumludur (1). Yine aynı çalışma ile benzer şekilde en sık görülen yan etki baş ağrısıdır ve uterin taşisistol veya hiperstimülasyon isosorbid grubunda görülmemiştir. Bu sonuçlar nitrik oksit donörlerinin uterin relaksasyon etkisine bağlanabilir

Nicoll ve arkadaşları isosorbid 'in maternal ve fetal hemodinami üzerindeki etkilerini incelemişlerdir (7). Bu çalışmada isosorbid grubunda gebelerde sistolik ve diastolik kan basınçlarında (15mmHg), fetal kalp atım hızında (15 atım/dk) ve maternal nabızda (21 atım/dk) artış saptamışlardır. Doppler değerlerinde farklılık gözlenmemiştir. Çalışmamızda benzer şekilde klinik önemi olmayan geçici maternal ve buna sekonder fetal taşikardi 2 vaka da gözlenmiştir.

Ekerhovd çalışmasında 40 mg isosorbid di nitrat 4. saat sonunda servikal dilatasyon

yon için gerekli gücün anlamlı şekilde daha az olduğunu göstermiştir (8).Bizim çalışmamızda da 6. saatte istatistiksel anlamlı olmayan Bishop skor artışı bu bulguyu desteklemektedir.

Gebelik terminasyonu öncesi I.trimesterde yapılan çalışmalarda isosorbidin ve diğer bir nitrik oksit donörü gliseril trinitratın servikal olgunlaşmada etkileri araştırılmıştır ( 9,10,11,12) Prostaglandin analoglarına benzer etkiler gösterilmiştir.(13).

Nitrik oksit donörleri uterin relaksan etkileri nedeniyle doğum sırası ve sonrasında kanama miktarını artırabileceği düşünülmüştür.Ancak literatürdeki

çalışmalarda ve bizim çalışma sonuçlarımızda böyle bir yan etkiye rastlanmamıştır.

Bate ve arkadaşlarının çalışmasında isosorbid di nitrat 3.trimesterde vajinal uygulanmış ve serum düzeyleri araştırılmıştır (14). 20 ve 40 mg dozlarında vajinal uygulama sonrasında intravenöz ve oral uygulamalara oranla daha düşük seviyede plazma düzeyleri olduğu gösterilmiştir. Prostaglandinler gibi 6 saat aralıklarla doz tekrarı yapılacak olursa belirgin klinik yan etkiler olabileceğinden çalışmamızda 6.saat sonrası doz tekrarı yapılmamıştır.

## Sonuç

Çalışmamızın sonucuna göre post term gebelerde lokal olarak uyguladığımız bir nitrik oksit donörü olan isosorbid di nitrat spontan takip edilen gebeler ile karşılaştırıldığında servikal olgunlaşma üzerinde istatistiksel anlamlı bir etkinliği saptanmamıştır. Doğum süreleri ve doğum şekillerinde belirgin bir değişiklik yaratmamıştır.İsosorbid di nitrat vajinal uygulama için gerekli optimal doz ve intervallerin etkilerinin araştırılması gerekmektedir. Yan etkilerinin düşük olması bu tedavilerin postterm gebeliklerde kullanımlarının artabileceğini bize düşündürmektedir.

## KAYNAKLAR

- 1.Gabbe GC, Nielby RJ, Simpson JL: Labor and Delivery,Prolonged pregnancy.Normal and problem pregnancies 4th Edition. Churchill Livingstone 2002;353-394,931-942.
- 2.Chwalisz K, Shao-Qing S,Garfield RE, Beier HM: Cervical Ripening in Guinea pigs after local application of Nitric Oxide. Human Reprod.1997;12:2093-2101.
- 3.Chanrachakul B, Herabutya Y,Punyavachira P. Potential Efficacy of Nitric Oxide for cervical ripening at term. Int J Gynecol Obstet.2000;71:217-219
- 4.Chanrachakul B, Herabutya Y,Punyavachira P.Randomized trial of isosorbide mononitrate versus misoprostol for cervical ripening at term. J Gynecol Obstet.2002;78:139-145.
- 5.Kierse MJ, Prostaglandins in preinduction of cervical ripening: Meta analysis of worldwide clinical experience. J Reprod Med.1993;38:89
- 6.Sanchez-Ramos L, Peterson DE,Delke I, Kunitz AM: Labor induction with PG E1 ( misoprostol) compared with dinoprostone vaginal insert: a randomised trial. Obstet Gynecol 1998;91:401-5
- 7.Nicoll AE, Mackenzie F, Greer IA, Norman JE: Vaginal application of the nitric oxide donor isosorbide mononitrate for preinduction cervical ripening: A randomized controlled trial to determine effects on maternal and fetal hemodynamics. AM J Obstet Gynecol 2001,184;958-964.
- 8.Ekerhovd E, Bullarbo M, andersch B, Norström A: Vaginal administration of the nitric oxide donor isosorbide mononitrate for cervical ripening at term .AM J Obstet Gynecol 2003;189:692-1697.
- 9.Thompson AJ, Lunan CB, Cameron AD, Cameron IT,Norman JE. Nitric oxide donors induce ripening of human uterine cervix: a randomized controlled trail. Br J Obstet Gynecol 1997;104:1054-1057.
- 10.Matthias D, Franck C, Chen K: Comparison of isosorbide mononitrate ( Mono Mack) and misoprostol ( Cytotec) for cervical ripening in the first trimester missed abortion. Arch Gynecol Obstet 2005;273:144
- 11.Ledingham MA, Thompson AJ, Lunan BC, Norman JE: A comparison of isosorbide mononitrate, misoprostol and combination therapy for first trimester pre-operative cervical ripening: a randomized controlled trial. Br J Obstet Gynecol 2001;108:276-280
- 12.Li CF, Chan c, Ho PC: A comparison of isosorbide mononitrate and misoprostol for cervical ripening before suction evacuation. Obstet Gynecol 2003;102:583.
- 13.Thompson AJ, Lunan CB, Ledingman M ,Howat RCL : Randomised trial of nitric oxide donor versus prostaglandin for cervical ripening before first –trimester termination of pregnancy. The Lancet 1998;352:1093.
- 14.Bates CD, Nicoll AE, Mullen AB, Mackenzie F ; Thompson AJ, Norman JE: Serum profile of isosorbide mononitrate after vaginal administration in the third trimester. Br J Obstet Gynecol 2003;110:64