

**Editör** (Editor-in-Chief)

Nazmi ZENGİN

**Editör Yardımcıları** (Associate Editors)

Hakkı GÖKBEL

A. Kağan KARABULUT

Bedri ÖZER

İsmail REİSLİ

Mustafa ŞAHİN

H. Zeki TONBUL

**İstatistik Editörü** (Statistics Editor)

Sait BODUR

**Sahibi** (Owner)

İnci MEVLİTOĞLU

Selçuk Üniversitesi

Meram Tıp Fakültesi Dekanı

**Yayın Koordinatörü**

Çiğdem DÖLEK

**Yayın Sekreteri**

Torun BAYRAMLAR

**Haberleşme** (Communication)

Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Editörlüğü

Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi

42080 Meram, KONYA

Tel: 0332 223 60 00 Faks: 0332 223 61 81

e-posta: sutip@selcuk.edu.tr

web adresi: www.mtip-selcuk.edu.tr

Selçuk Üniversitesi Tıp Dergisi

yılda dört sayı (Mart, Haziran, Eylül, Aralık)

yayınlanan 'peer review' yöntemi ile çalışan hakemli bir dergidir.

Selçuk Üniversitesi Tıp Dergisi, TÜBİTAK Türk Tıp Dizini veri tabanında yer almaktadır.

**Grafik-Tasarım**

Ocak Grafik, 0332 342 31 17

**Baskı-Cilt**

Selçuk Üniversitesi Basımevi

0332 223 37 77 - 241 18 44

## ARAŞTIRMALAR

Radyoiodot ile hipertiroidi tedavisi sonuçlarımız . . . . .1  
O. Sarı, İ. S. Öztürk, G. Taştekin, M. Serdengeçti, H. A. Ayan

Heparin'in in vitro ortamda damar düz  
kas hücre mitozuna inhibitör etkisi . . . . .7  
B. Okka, T. M. Aktan, K. İdin, S. Duman

Streptokoksik farenjitte Breese skorlama etkinliği . . . . .11  
V. M. Energin, E. Ünal, Ö. Pirgon, T. Baysal, İ. Reislı, Y. Köksal

Dislipidemik erişkinlerde, antihiperlipidemik ilaç  
tedavilerinin optimal etki ve nörolojik yan etki  
yönünden değerlendirilmesi . . . . .17  
O. S. Tokgöz, A. Ögmeğül

Orta kulak cerrahisinde postoperatif bulantı-kusmanın  
önlenmesinde ondansetron ve haloperidol'ün  
etkilerinin karşılaştırılması . . . . .25  
H. Borazan, T. B. Erdem, R. Reislı, Ş. Otelcioğlu

## OLGU SUNUMLARI

Hemodiyaliz hastalarında nörolojik komplikasyonlar . . . . .31  
E. A. Doğan, O. S. Tokgöz, O. Demir

Pilomatriks karsinoma . . . . .35  
Y. Ünlü, P. Karabağlı, H. Kılıç, C. Uğurluoğlu

## DERLEME

Gastrointestinal görüntüleme bir yenilik:  
Kapsül Endoskopi . . . . .39  
A. Tekin, C. Vatansev

## YAZARLARA BİLGİ

1. Selçuk Üniversitesi Tıp Dergisi (Medical Journal of Selçuk University), Selçuk Üniversitesi'nin süreli yayın organıdır ve yılda 4 sayı yayınlanır. Derginin yayın dili Türkçe'dir. Derginin amacı, tıp alanındaki araştırmaları, ilginç olgu sunumlarını ve derlemeleri yayınlamaktır.
2. Dergi yayın kurulu, yayın kurallarına uymayan yazıları yayınlamamak, düzeltmek üzere yazar(lar)a geri vermek ve biçim olarak yeniden düzenlemek yetkisine sahiptir. Gönderilen yazılar, konularında uzman en az 2 hakem tarafından değerlendirildikten sonra, Editörler Kurulu tarafından basımlarına karar verilir. Gönderilen yazılar, yayınlansın veya yayınlansın geri verilmez (istendiğinde fotoğraf ve şekiller geri verilebilir).
3. Yayılanmak üzere gönderilen yazılar, tam olarak veya bir bölümü başka yerde yayınlanmış ve yayılanmak üzere gönderilmiş olmalıdır (kongre bildirileri hariç). Dergiye gönderilen yazılara telif hakkı ödenmez. Yayınlanan yazıların bilimsel ve hukuki sorumluluğu yazarlara aittir. Yazarlar araştırma ve yayın etiği kurallarına uyduklarını ön yazıda açık olarak belirtmelidirler. Etik kurul kararı alınmışsa kararı alan etik kurulun adı, karar tarihi ve sayısı yazılmalıdır.
4. Yazılar, aşağıdaki ifadenin bulunduğu ve yazar(lar)ın yazıdaki isim sıralamasına uygun biçimde imzaladığı bir üst yazı eşliğinde 4 kopya halinde (bir kopyada yazar adları belirtilip, diğer 3 kopyada belirtilmeden) hazırlanmalıdır. "..... başlıklı yazının derginizde yayınlamak üzere gönderilmesi bilgim dahilindedir. Gönderilen bu yazının ilmi içeriğine ve hukuki sorumluluğuna katılıyorum. Bu yazı daha önceden herhangi bir yerde bu şekilde veya bir kısmı yayınlanmamış ve yayılanmak üzere gönderilmemiştir. Bu yazının tüm yayın haklarını Selçuk Üniversitesi Tıp Dergisi'ne devrediyorum."
5. Yazılar, bir örneği diskete veya CD'ye kaydedilmiş olarak aşağıdaki haberleşme adresine gönderilmelidir.

Selçuk Üniversitesi Tıp Dergisi Editörlüğü  
Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi  
42080, Meram-Konya
6. Yazılar A4 kağıdının tek yüzüne, iki satır aralıklı ve 12 punto olarak Times New Roman karakteri ile yazılmalıdır. Her sayfanın iki yanında, alt ve üst kısmında 2,5 cm boşluk bırakılmalıdır. Sayfa numaraları her sayfanın sağ alt köşesinde yer almalıdır.
7. Araştırma ve derleme yazıları aşağıda belirtilen düzene uygun şekilde hazırlanmalıdır.
  - a) Yazılık sayfası: Yazının Türkçe ve İngilizce başlığı (büyük harflerle yazılmalı), yazının kısa başlığı (45 karakteri geçmemeli), yazar(lar)ın ad ve soyadları, yazar(lar)ın çalıştığı kurumlar (yazar soyadları üzerine rakamlar konularak belirtilir) ve haberleşme adresi, telefon ve faks numarası, e-posta adresi bulunmalıdır. Çalışma bir tezden veya bilimsel toplantıda sunulduysa makalede belirtilmez.
  - b) Türkçe ve İngilizce özet sayfası: Araştırma makaleleri için amaç, gereç ve yöntem, bulgular, sonuç alt başlıklarını; olgu sunumu için amaç, olgu sunumu, sonuç alt başlıklarını içermelidir. Özetler 250 kelimeyi geçmemelidir. Özetlerin altına "Index Medicus: Medical Subject Headings" standartlarına uygun Türkçe ve İngilizce 3-5 adet anahtar kelime yazılmalıdır.
  - c) Ana metin sayfaları: Araştırma yazılarında giriş, gereç ve yöntem, bulgular, tartışma bölümleri yer almalıdır. Olgu sunumları giriş, olgu, tartışma bölümlerini içermelidir. Derleme yazılarında konunun daha iyi anlaşılmasını sağlayacak şekilde alt başlıklar kullanılmalıdır. Farmasötik ürünlerde jenerik isimlerin kullanılması tercih edilmelidir. Kısaltmalar, özet ve ana metinde ilk kullanıldıkları yerde parantez içinde yazılmalı ve tüm metinde bu kısaltma kullanılmalıdır. Teşekkür bölü-

mü metnin sonuna eklenmeli ve bir paragrafı geçmemelidir.

- d) Kaynaklar: Metin içerisinde geçiş sırasına göre sıralanmalı ve bilginin geçtiği yerde parantez içinde verilmelidir. Dergi isimleri Index Medicus'a uygun kısaltılmalıdır. Peş peşe ikiden fazla kaynak kullanımında sadece ilk ve son kaynak numaraları araya (-) işareti konarak belirtilmelidir. Kaynaklardaki yazar sayısı 6 veya daha az ise hepsinin adı yazılmalıdır. 7 veya daha çok ise ilk 6 yazarın adı yazılmalı ve sonrasında "ve ark." ya da "et al." eki getirilmelidir. Kaynak örnekleri aşağıda gösterilmiştir.

### Makale;

Sever JL, Ellenberg JH, Ley AC, Madden DL, Fucillo DA, Tzan NR, et al. Toxoplasmosis: maternal and pediatric findings in 23000 pregnancies. Pediatrics 1988; 82:181-92.

Şentürk E, Mevlitoğlu İ. Çocukluk çağı atopik dermatitinde total IgE, eosinofil, prick ve yama test sonuçlarının değerlendirilmesi. Selçuk Üniversitesi Tıp Derg 2004;20;14-8.

### Kitap (yazarlı);

Krogman WM, İşcan MY. The human skeleton in forensic medicine. 2nd ed. Springfield, Illinois: Charles Thomas Publisher; 1986.

### Kitap (editörlü);

Norman U, Redfem SJ, eds. Mental Health Care for Elderly People. New York: Churchill Livingstone; 1996.

### Kitaptan bölüm;

Kurtz R. Diagnostic endoscopic retrograde cholangiopancreatography. In: Blumgart L, ed. Surgery of the liver and biliary tract. 2nd ed. Edinburgh: Churchill Livingstone; 1994:309-23.

### Basılmış kongre özet kitabı;

Bengtsson S, Solheim BG. Enforcement of data protection, privacy and security in medical informatics. In: Lun KC, Degoulet P, Pemme TE, Reinhoff O, editors. MEDINFO 92. Proceedings of the 7th World Congress on Medical Informatics; 1992 Sep 6-10; Geneva, Switzerland. Amsterdam: North Holland; 1992:1561-5.

### Tez;

Dölek Kavun Ç. Kısa süreli egzersizde laktik asit metabolizması ve testosteron seviyeleri ile ilişkisi (Doktora Tezi). Konya: Selçuk Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü; 1994.

- e) Tablolar: Her tablo ayrı bir sayfada çift aralıklı yazılmalı ve yazı içerisinde geçiş sırasına göre numaralandırılmalıdır. Tablonun üstünde açıklayıcı başlık yazısı olmalıdır.
  - f) Şekil ve fotoğraflar: Metinde geçtikleri sıraya göre numaralanmalıdır. Fotoğraflar parlak kağıda basılmalı ve basım için uygun kontrastta olmalıdır. Mikroskopik fotoğraflarda kullanılan boya ve büyüme oranı belirtilmelidir. Şekil ve fotoğrafların eni 8 cm'yi aşmamalıdır. Şekil ve fotoğrafların arkalarına yapıştırılan etiket üzerine veya kurşun kalemle şekil numarası, yazının başlığı yazılmalı ve üste gelecek olan kısım okla gösterilmelidir. Şekillerin ve fotoğrafların alt yazıları ayrı bir sayfaya çift aralıklı olarak yazılmalıdır. Tüm şekil ve fotoğraflar 4 nüsha olarak ayrı bir zarfa konmalı, reproduksiyon olanlar için izin mektubu içermelidir. Şekil ve fotoğrafların ayrıca disket veya CD kayıtlarının da gönderilmesi önerilir.
8. Burada açıklanmayan konular için 'www.icmje.org' adresinde bulunan 'International Committee of Medical Journal Editors. Uniform Editors. Uniform requirements for manuscripts submitted to biomedical journals: writing and editing for biomedical publication' adlı yazıdan yararlanılmalıdır.

# RADYOİYOT İLE HİPERTİROİDİ TEDAVİSİ SONUÇLARIMIZ

Oktay SARI, İhsan Sabri ÖZTÜRK, Güngör TAŞTEKİN, Mustafa SERDENGEÇTİ, Hanife Aslı AYAN

Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Nükleer Tıp Anabilim Dalı, KONYA

## ÖZET

**Amaç:** İyot-131 (I-131) ile radyoiyot tedavisi, hipertiroidi ile seyreden Graves hastalığı, nodüler ve multinodüler guatrın tedavisinde tercih edilen yöntemlerden biridir. Bu retrospektif çalışma ile, radyo-iyot verip takibimiz altında bulunan hipertiroidi hastalarının kısa dönem sonuçlarını ortaya koymayı amaçladık. **Gereç ve Yöntem:** Aralık 2001-Mart 2005 tarihleri arasında SÜ Meram Tıp Fakültesi Nükleer Tıp Kliniğinde hipertiroidi nedeniyle radyoiyot tedavisi alıp, takibimiz altında bulunan 270 hasta çalışmaya dahil edildi. Hastaların 155'inin tanısı (% 57) Graves' hastalığı (GH), 46'sının (% 17) toksik adenom (TA), 69'unun ise (% 26) toksik multinodüler guatrı (TMNG). GH'da verilen doz 5-28 mCi (ortalama  $10,58 \pm 3,43$ ), TA'da 6-25 mCi (ortalama  $11,78 \pm 3,93$ ), TMNG'da ise 5-30 mCi (ortalama  $12,13 \pm 3,03$ ) arasındaydı. **Bulgular:** Ortalama  $8,16 \pm 7,40$  aylık takip sonunda hastalardan 87'si (%32,2) hipertiroid kalırken, 104'ü (% 38,5) ötiroid, 79'u (% 29,3) ise hipotiroid oldu. Tedaviye yanıt alınan grubun, yanıt alınmayan gruba göre daha uzun süre takip edildiği tespit edildi ( $9,10 \pm 7,76$  ay,  $6,17 \pm 6,15$  ay). Tedaviye cevap veren grupta ortalama yaş  $52,09 \pm 12,56$ , cevap vermeyen grupta ortalama yaş  $56,16 \pm 15,38$  olarak bulunmuş olup yaş ortalamaları arasındaki fark anlamlıdır. **Sonuç:** Takip süresi uzadıkça, I-131 ile hipertiroidi tedavisinde başarı oranlarımızın yükseleceği kanaatindeyiz.

**Anahtar kelimeler:** Hipertiroidi, radyoiyot, tedavi, takip, hipotiroidi

Selçuk Tıp Derg 2007; 23: 1-5

## SUMMARY

### The outcome of the treatment of hyperthyroidism with radioiodine

**Aim:** Radioiodine treatment with iodine-131 (I-131) is a preferable treatment modality in the hyperthyroidism such as Graves' disease, nodular and multinodular goitre. In this retrospective study, we aimed to report short-term results of the hyperthyroid patients admitted to our clinic. **Material and Method:** Two hundreds and seventy patients admitted to Meram Medical Faculty, Department of Nuclear Medicine from December 2001 to March 2005 was included the study. The diagnosis was Graves' disease (GD) in 155 (57%), toxic adenoma (TA) in 46 (17%) and toxic multinodular goitre (TMNG) in 69 (26%). The dose administered to patients with GD was 5-28 mCi (mean  $10,58 \pm 3,43$ ), TA was 6-25 mCi (mean  $11,78 \pm 3,93$ ), and TMNG was 5-30 mCi (mean  $12,13 \pm 3,03$ ).

Haberleşme Adresi : Dr. Oktay SARI

Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Nükleer Tıp AD, 42080, Meram-Konya

e-posta: oktaysari@gmail.com

Geliş Tarihi: 13.02.2006

Yayına Kabul Tarihi: 01.05.2006

**Results:** After the mean  $8,16 \pm 7,40$  months follow-up, 87 patients (32,2%) were hyperthyroid, 104 (38,5%) were euthyroid, and 79 (29,3%) were hypothyroid. The response of treatment in the long period follow-up was better than short period one. It was determined that the responded group has been followed-up the longer period than the non-responded group ( $9,10 \pm 7,76$  months vs  $6,17 \pm 6,15$  months). Mean age of the responded group is  $52,09 \pm 12,56$  years, the other is  $56,16 \pm 15,38$ . The difference is significant. **Conclusion:** In our opinion, the response rate of I-131 therapy would increase in the long term follow-up of hyperthyroid patients.

**Key words:** Hyperthyroidism, radioiodine, treatment, follow-up, hypothyroidism

Hipertiroidinin en sık sebebi, Graves hastalığı olarak bilinen, tiroid bezinin antikorlara bağlı stimülasyonu sonucu oluşan tablodur. Daha nadiren, toksik nodül ve nodüller de hipertiroidi sebebidir (1). İyot-131 (I-131) ile radyo-iyot tedavisi, hipertiroidi ile seyreden Graves hastalığı, nodüller ve multinodüler guatrın tedavisinde tercih edilen yöntemlerden biridir (2,3).

Doz uygulamasında farklı yöntemler denenmektedir. Bazı klinikler standart doz yöntemini kullanırken, bazıları da tiroid bezinin uptake ve ağırlığına göre doz hesaplaması yapar. Standart doz yönteminde uygulama kolaylığı varken, diğerinde de uptake ve ağırlık göz önünde bulundurulduğu için kantitatif bir üstünlük vardır. Ancak verilen radyoiodun tiroid hücresi üzerinde göstereceği etkiyi önceden tahmin edebilmek hemen hemen imkansızdır.

Radyoaktif iyot tedavisi yaklaşık 50 yıldır özellikle ABD ve Avrupa ülkelerinde uygulanmaktadır. Ancak ülkemizde henüz antitiroid ve cerrahi tedavinin önüne geçebilmiş değildir. Muhtemelen radyoiod tedavisine olan güven azlığı ve etkinliğinin tam olarak bilinmemesi, kullanım azlığının nedeni olabilir. Nükleer tıp kliniklerinin sayısının azlığı da bunda etken olabilir. Ülkemizde genel yaklaşım, öncelikle antitiroid medikasyonun denenmesi, tedaviye yanıt alınamaması ya da komplikasyon ve rekürrens oluşması durumunda çoğunlukla cerrahi tedavi, daha az olarak da radyoiod tedavisinin kullanılmasıdır.

Meram Tıp Fakültesi Nükleer Tıp Kliniğinin yakın bir geçmişte sahip olmasına rağmen hipertiroidi hasta sayısının azımsanmayacak öl-

çüde olması, radyoiod tedavisi alan hasta sayısının hızla artışına neden olmuştur.

Bu retrospektif çalışma ile, radyoiod verip takibimiz altında bulunan hipertiroidi hastalarının kısa dönem sonuçlarını ortaya koymayı amaçladık.

## GEREÇ VE YÖNTEM

Aralık 2001-Mart 2005 tarihleri arasında SÜ Meram Tıp Fakültesi Nükleer Tıp Kliniğinde hipertiroidi nedeniyle radyoiod tedavisi alıp takibimiz altında bulunan 270 hasta çalışmaya dahil edildi. Hastaların 155'inin tanısı (%57) Graves' hastalığı (GH), 46'sının (%17) toksik adenom (TA), 69'unun ise (% 26) toksik multinodüler guatrı (TMNG) (Tablo 1, 2). Hastaların 180'i (% 67) kadın, 90'ı (%33) erkekti.

İlk radyoiod dozundan sonra 6 ay içerisinde tedavi yanıtı alınmayan hastalara ikinci doz uygulaması yapıldı. Kadın hastalara toplam 5-25 mCi arasında (ortalama  $11,24 \pm 3,49$ ),

Tablo 1. I-131 tedavisi verilen hastaların tanı ve cinsiyete göre dağılımı

Tanı	Kadın	Erkek	Toplam
GH	95 (% 61,3)	60 (% 38,7)	155 (% 57)
TA	32 (% 69,6)	14 (% 30,4)	46 (% 17)
TMNG	53 (% 76,8)	16 (% 23,2)	69 (% 26)
Toplam	180 (% 66,7)	90 (% 33,3)	270 (% 100)

Tablo 2. Hastaların yaş ve cinsiyete göre aldıkları dozlar ile takip süresi

Cinsiyet	Yaş	Doz	Takip süresi
K	$53,53 \pm 13,44$	$11,24 \pm 3,49$	$7,82 \pm 7,24$
E	$53,12 \pm 14,06$	$10,99 \pm 3,69$	$8,85 \pm 7,70$
Toplam	$53,39 \pm 13,63$	$11,16 \pm 3,55$	$8,16 \pm 7,40$

erkek hastalara ise toplam 5-30 mCi arasında (ortalama  $10,99 \pm 3,69$ ) radyoyot tedavi dozu verildi. Tedavinin uygulandığında Türkiye Nükleer Tıp Derneği'nin "I-131 ile hipertiroidizm tedavisi uygulama kılavuzu" ilkeleri göz önünde bulunduruldu (4). GH'da verilen doz 5-28 mCi (ortalama  $10,58 \pm 3,43$ ), TA'da 6-25 mCi (ortalama  $11,78 \pm 3,93$ ), TMNG'da ise 5-30 mCi (ortalama  $12,13 \pm 3,03$ ) arasındaydı. Hastalar 1-35 ay süresince tiroid hormon düzeyleri ile (ortalama  $8,16 \pm 7,40$ ) takip edildi (Tablo 3).

Tablo 3. Taniya göre yaş, verilen dozlar ve takip süresi

Tanı	Yaş	Doz	Takip süresi
GH	$49,32 \pm 12,67$	$10,58 \pm 3,43$	$8,35 \pm 7,20$
TA	$59,01 \pm 12,79$	$11,78 \pm 3,93$	$8,59 \pm 7,43$
TMNG	$58,50 \pm 13,45$	$12,13 \pm 3,03$	$6,89 \pm 8,02$
Toplam	$53,39 \pm 13,63$	$11,16 \pm 3,55$	$8,16 \pm 7,40$

### İstatistiksel değerlendirme

Veriler ortalama  $\pm$  SS ve yüzde şeklinde özetlendi. Kategorik verilerde ki-kare testi, parametrik verilerde Student t testi, parametrik şartların sağlanmadığı durumlarda Mann-Whitney U, çoklu gruplarda Kruskal Wallis testi ve post hoc Bonferroni düzeltmeli Mann-Whitney U testi kullanıldı. Anlamlılık tespit edilen değişkenler lojistik regresyon analizi ile tekrar değerlendirildi. Anlamlılık düzeyi 0,05 olarak alındı.

### BULGULAR

Tanılar arasında cinsiyet yönünden farklılık yoktu ( $P < 0,05$ ). Hastaların ortalama takip süreleri  $8,16 \pm 7,40$  ay olup, takip sonunda hastalardan 87'si (%32,2) hipertiroid kalırken, 104'ü (% 38,5) ötiroid, 79'u (% 29,3) ise hipotiroid oldu. Tedaviye alınan cevap yönünden cinsiyetler arasında fark tespit edilmedi ( $P > 0,05$ ) (Tablo 2,4).

Ötiroid ve hipotiroid grup, tedaviye yanıt alan grup olarak değerlendirildiğinde, 183 hastada (% 67,8) tedaviye yanıt alınmış oldu (Tablo 5). Tedaviye yanıt veren grupta 123 kadın, 60 erkek; tedaviye yanıt alınmayan

grupta 57 kadın, 30 erkek bulunuyordu. Cinsiyetler arasında fark saptanmadı ( $P > 0,05$ ). Cinsiyetler arasında yaş farkı da yoktu ( $P > 0,05$ ).

Tedaviye cevap veren grupta ortalama yaş  $52,09 \pm 12,56$ , cevap vermeyen grupta ortalama yaş  $56,16 \pm 15,38$  olarak bulunmuş olup yaş ortalamaları arasındaki fark anlamlıdır ( $P < 0,05$ ). Takip sonrası hipertiroid kalan hastaların yaş ortalaması  $56,16 \pm 15,38$ , ötiroidlerin  $55,06 \pm 12,46$ , hipotiroidlerin ise  $48,17 \pm 11,64$  yıl idi. Hipotiroid hasta grubunun hipertiroid ve ötiroid hasta grubuna göre yaş ortalaması anlamlı olarak düşüktü ( $P < 0,05$ ). GH'lilerin yaş ortalaması  $49,33 \pm 12,68$ , TMNG'lilerin  $59,01 \pm 12,79$ , TA'lıların ise  $58,50 \pm 13,45$  yıl idi. Taniya göre, GH TMNG ve TA hastalarından daha düşük yaş ortalamasına sahipti ( $P < 0,05$ ).

Takip süresi E'lerde  $53,12 \pm 14,06$  ay, K'larda  $53,53 \pm 13,44$  aydı. Verilen doz E'lerde  $10,99 \pm 3,69$  mCi, K'larda  $11,24 \pm 3,49$  mCi idi. Takip süresi ve doz açısından cinsiyetler arasında fark bulunmamıştır ( $P > 0,05$ ). Tedaviye yanıt alınan grubun, yanıt alınmayan gruba göre daha uzun süre takip edildiği tespit edildi ( $9,10 \pm 7,76$  ay,  $6,17 \pm 6,15$  ay). ( $P < 0,05$ ). Takip sonrası hipertiroid kalan hastalarda ortalama doz  $11,23 \pm 3,84$  mCi, ötiroidlerde  $11,08 \pm 2,55$  mCi, hipotiroidlerde

Tablo 4. Tedaviye alınan yanıtın cinsiyetlere göre dağılımı

Tedaviye yanıt	K	E	Toplam
Hipertiroidi	57 (% 31,7)	30 (% 33,3)	87 (% 32,2)
Ötiroidi	74 (% 41,1)	30 (% 33,3)	104 (% 38,5)
Hipotiroidi	49 (% 27,2)	30 (% 33,3)	79 (% 29,3)
Toplam	180 (% 100)	90 (% 100)	270 (% 100)

Tablo 5. Tedaviye yanıt alınan ve alınmayan grupta doz, takip süresi ve yaş ortalaması

	Tedaviye yanıt veren grup (n=183, % 67.8)	Tedaviye yanıt vermeyen grup (n=87, % 32.2)
Doz (mCi)	$11,12 \pm 3,42$	$11,23 \pm 3,84$
Takip süresi (ay)	$9,10 \pm 7,76$	$6,17 \pm 6,15$
Yaş (yıl)	$52,09 \pm 12,56$	$56,16 \pm 15,38$

ise  $11,18 \pm 4,34$  mCi idi. Takip süresi de sırayla  $6,17 \pm 6,15$  ay,  $8,41 \pm 7,96$  ay ve  $10,01 \pm 7,44$  aydı. Tedavi cevabı hipertiroidi, ötiroidi ve hipotiroidi olarak değerlendirildiğinde uygulanan doz ortalamaları arasında fark bulunmazken ( $P>0.05$ ), takip süresi yönünden fark bulunmuştur ( $P<0.05$ ). Bu farklılık tedavi sonrası hipertirod kalanların daha kısa takip edildiği, ancak hipertiroidi ile ötiroidi ve ötiroidi ile hipotiroidi arasında fark olmadığı şeklinde idi. Tedaviye alınan cevapta takip ayının yaştan daha etkili olduğu bulunmuştur ( $P<0.05$ ).

### TARTIŞMA

Kliniğimizde radyoiyot tedavisine birkaç yıl önce başlamıştır. İlk hastaların kayıtlarının yetersiz oluşu ve bazı hastaların da dışarıdan merkezimize gönderilmiş olması nedeniyle 270 hastanın takip verilerine ulaşılabilmektedir. Yakın bir geçmişi olan bir merkez için bu sayı azımsanmayacak bir sayı olarak düşünülmelidir. Konya'da, iyot eksikliğine bağlı olarak guatr prevalansının yüksek olması, merkezimize gelen tedavi vakasının çokluğunda önemli bir etken olabilir (5). Antitiroid ilaçların yan etkilerinin sıklığı ve hekim bilincinin artması ve Nükleer tıp kliniklerinin sayısındaki artışa bağlı olarak, GH, TA ve TMNG'da radyoiyot tedavisi gören hasta sayısı artmaya başlamıştır (6). I-131'in, hasta yakınlarına verdiği radyasyon miktarının düşüklüğü bilincinin yaygınlaşması ve uzun süreli takiplerde kanser olasılığının normal popülasyona göre farklılık göstermesi de kullanılabilirliği artırmıştır (7).

Doz hesaplamasında bazı kalitatif yöntemler olmakla birlikte (8), kliniğimizde iyot uptake cihazının bulunmaması ve kantitatif yöntemin ampirik doz yöntemine çok belirgin üstünlüğü olmaması nedeniyle, ampirik doz uygulanmıştır. Doz uygulanırken kesin bir standarda bağlı kalınmamış, Tc-99m perteknetat sintigrafisindeki vizüel uptake ve tahmini bez büyüklüğü, ayrıca nodüler durum göz önünde bulundurularak tüm hastalara ampirik doz verilmiştir. Graves'li hastaların aldığı doz ile TA ve TMNG'li hastaların aldığı doz arasında farklılık bulunurken, TA ve TMNG

arasında fark bulunmamıştır. Yani TA ve TMNG'li hastalar, Graves'liilerden daha yüksek miktarda doz almıştır. Ortalama  $11,16 \pm 3,55$  mCi doz ile aldığımız tedavi cevabının istenen düzeyde olması nedeniyle, bundan sonra tedavi vereceğimiz hastalarda da bu doz aralığının kullanılmasının uygun olacağı kanaatindeyiz. Kantitatif doz hesaplama yöntemine geçilene kadar GH'da daha düşük, TA ve TMNG'da daha yüksek olmak üzere 8-15 mCi aralığındaki I-131 dozları bundan sonraki tedavilerimizde baz olarak alınacaktır. Metso ve arkadaşlarının (9) 25 yıla varan hasta takiplerinden elde ettikleri sonuçlara göre, sabit 7 mCi I-131 dozu ile hastaların % 80'inin tedavi edilebileceği görüşü de bizim kısa dönem sonuçlarımızı destekler niteliktedir. Giovanella ve arkadaşlarının (10) GH'da önerdikleri doz 10 mCi, TA ve TMNG'da ise 12 mCi'dir.

Takip süresi fazla olanlarda tedavi yanıtının daha iyi olmasının nedeni, I-131'in etkisinin geç başlamasıdır. Ortalama 8 aylık takip sonrasında hastaların % 67,8'i hipo ya da ötiroid olmuşken, Erdoğan ve arkadaşlarının (11) çalışmasında, 12 aylık takip sonrası bu oran % 87,2; Tajiri'nin (12) çalışmasında ortalama 30 ay sonunda % 80,6 bulunmuştur. Ortalama 8 aylık tedavi sonrası elde edilen başarı oranımız azımsanmayacak derecededir. Ortalama takip süremizin 8 ay gibi kısa olmasından dolayı başarımız, göreceli olarak daha düşük gözükmektedir. Bu sonuçlar bizim ilk sonuçlarımızdır. Hasta sayısı arttıkça ve ortalama takip süresi uzadıkça elde edilecek başarının daha iyi olacağını düşünmekteyiz.

Yaş arttıkça tedaviye aldığımız cevap azaldı. Genç yaş grubunda halen öncelikli olarak antitiroid medikasyon kullanıldığından, daha genç yaşta hasta grubunda tedaviye alınacak yanıtı değerlendirme şansımız olmadı. Oysaki başta ABD olmak üzere pek çok ülkede çocukluk yaş grubunda da I-131 tedavisi günümüzde kullanılmaktadır (13,14). Read ve arkadaşlarının (15) çalışmasında, 36 yıllık takip sonunda I-131 tedavisi alan 100 çocuk ve genç bireyin ikisi dışında tamamının hipo-

tiroid olduğu tespit edilmiştir. Bu uzun süreli takipte normal popülasyona göre gebelik komplikasyonları, konjenital anomali, infertilite ve malignite oranlarında herhangi bir artış izlenmemiştir. İnfertilite ve malignitede artış olabileceğine dair yanlış kanıdan vazgeçildiği

taktirde, 53 olan yaş ortalamamızın da düşeceği kanaatindeyiz.

### **Teşekkür:**

*İstatistiksel değerlendirmeyi yapan Halk Sağlığı Uzmanı Dr.Fatih Kara'ya teşekkür ederiz.*

### **KAYNAKLAR**

1. Tuttle RM, Becker DV, Hurley JR. Radioiodine treatment of thyroid disease. In: Sandler MP, ed. Diagnostic nuclear medicine. USA: Lippincott WW; 2003:653-70.
2. Wilson MA. Thyroid and thyroid therapy. In: Wilson MA, ed. Textbook of nuclear medicine. USA: Lippincott-Raven; 1998:153-87.
3. Freitas JE. Therapeutic options in the management of toxic and nontoxic nodular goiter. Semin Nucl Med 2000;30:88-97.
4. Özdoğan Ö, Argon M, Atasever T, Çelen YZ, Kabasakal L, Karayalçın B, et al. I-131 ile hipertiroidizm tedavisi uygulama kılavuzu. Turk J Nucl Med 2001;10:S29-S32.
5. Hatemi HH. Türkiye'de guatr epidemiyolojisi. Endokrinolojide Yönelişler 2005;14:139-44.
6. Erem C. Hipertiroidi ve tedavisi. Endokrinolojide Yönelişler 2005;14:145-68.
7. Cappelen T, Unhjem JF, Amundsen AL, Kravdal G, Felling I. Radiation exposure to family members of patients with thyrotoxicosis treated with iodine-131. Eur J Nucl Med Imaging 2006;33:81-6.
8. Howarth D, Epstein M, Lan L, Tan P, Booker J. Determination of the optimal minimum radioiodine dose in patients with Graves' disease: A clinical outcome study. Eur J Nucl Med 2001;28:1489-95.
9. Metso S, Jaatinen P, Huhtala H, Luukkaala T, Oksala H, Salmi J. Long-term follow-up study of radioiodine treatment of hyperthyroidism. Clin Endocrinol (Oxf) 2004;61:641-8.
10. Giovanella L, De Palma D, Ceriani L, Vanoli P, Garancini S, Tordiglione M, et al. Radioiodine treatment of hyperthyroidism using a simplified dosimetric approach. Clinical results. Radiol Med (Torino) 2000;100:480-3.
11. Erdoğan MF, Küçük NÖ, Anıl C, Aras S, Özer D, Aras G, et al. Effect of radioiodine therapy on thyroid nodule size and function in patients with toxic adenomas. Nucl Med Commun 2004;25:1083-7.
12. Tajiri J. Radioiodine treatment in patients with Graves' disease at outpatient clinic: Special reference to safety and short-term outcome. Kaku Igaku 2005;42:115-22.
13. Rivkees S. Editorial: Radioactive iodine use of childhood Graves' disease: Time to wake up and smell the I-131. J Clin Endocrinol Metab 2004;89:4227-8.
14. Leu SW, Chi CS, Shu SG. Outcome of antithyroid medication and radioiodine therapy in pediatric Graves' disease. Acta Paediatr Taiwan 2003;44:220-6.
15. Read CH, Tansey MJ Jr, Menda Y. A 36-year retrospective analysis of the efficacy and safety of radioactive iodine in treating young Graves' patients. J Clin Endocrinol Metab 2004;89:4229-33.





# HEPARİN'İN İN VİTRO ORTAMDA DAMAR DÜZ KAS HÜCRE MİTOZUNA İNHİBİTÖR ETKİSİ

Berrin OKKA<sup>1</sup>, Tahsin Murad AKTAN<sup>2</sup>, Kadir İDİN<sup>3</sup>, Selçuk DUMAN<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Mümtaz Kuru Verem Savaş Dispanseri, Meram

<sup>2</sup>Selçuk Üniversitesi, Meram Tıp Fakültesi, Histoloji Embriyoloji ABD, KONYA

<sup>3</sup>Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Kliniği, İSTANBUL

## ÖZET:

**Amaç:** Heparin bazı klinik durumlarda kullanılmaktadır. Heparin'in in vitro ortamda damar düz kas mitozuna etkilerinin araştırılması amaçlanmıştır. **Gereç ve Yöntem:** Hücre kültür laboratuvarında tavşan femoral arterinden hazırlanan damar düz kaslarının cryobank'ından (4.pasaj) çözölen hücreler kültüre alındı. 5. pasajda heparin ve sham grubu olmak üzere 4 gün uygulandı ve süre sonunda toplam hücre sayıları belirlendi. İstatistiksel karşılaştırma yapıldı. **Bulgular:** Kontrol (G1) ve heparin uygulanan (G2) düz kas hücrelerinin 5. pasaj sonunda elde edilen hücre sayılarında heparinin hücre mitozu üzerinde istatistiksel olarak anlamlı ( $p<0,05$ ) inhibitör etkiye neden olduğu göröldü. **Sonuç:** Heparin damar düz kas hücrelerinde mitozu inhibe etmektedir..

**Anahtar kelimeler:** Damar düz kası, heparin, mitoz

Selçuk Tıp Derg 2007; 23: 7-10

## SUMMARY:

### The inhibitory effect of heparine on mitosis of in vitro smooth muscle cell

**Aim:** Heparine is used during some clinical situations. We aimed to reveal heparin's effect on vessel smooth muscle mitosis under in vitro conditions. **Material and Method:** Smooth muscle cells were obtained from the 4th passage of cryostored cell suspension prepared from rabbit femoral artery in cell culture laboratory. The 5th passage was studied as control and study group for four days by adding heparine to the medium. Final cell number was calculated and statistical comparison was done. **Results:** In the 5th passage smooth muscle cells, of control (G1) and heparin applied (G2) groups, heparin caused a statistically significant ( $p<0,05$ ) inhibitory effect on cell mitosis. **Conclusion:** Heparin inhibits mitosis of vascular smooth muscle cells.

**Key Words:** Vessel smooth muscle, heparin, mitosis

Düz kas dokusu, organizmada hemen hemen tüm dokularda yer almaktadır. Özellikle arter ve venlerin media tabakasında yer alan düz kas hücreleri dolaşım sisteminin ka-

pillerler hariç, tüm hat boyunca bulunurlar. Bu hücreler sempatik sinir sisteminin denetiminde tonus özelliğine sahiptirler ve bu sayede kan akımı homeostazisinde önemli işlevle-

Haberleşme Adresi : Dr. Berrin OKKA

S.Ü. Meram Tıp Fakültesi Tıp Tarihi ve Deontoloji A.D., KONYA

e-posta: bataberk@hotmail.com

Geliş Tarihi: 01.09.2006

Yayına Kabul Tarihi: 04.10.2006

ri bulunmaktadır (1). Bu hücrelerde ayrıca dinamik bir salgı özelliği bulunmaktadır. Bu özelliği lokal parakrin sekresyonlar, bağ dokusu yapım ve yıkımı ile değişik büyüme faktörlerinin salınımıdır. Hasara uğramış damarlarda doku tamirinde, hızlı bir mitotik aktivite dışında bu sekresyonları ile düz kasların önemli işlevleri bulunmaktadır (2).

Heparin fizyolojik şartlarda insan organizmasında mast hücreleri ve bazofil lökositlerin salgı granüllerinde bulunan glukozaminoglikan yapıda bir maddedir. Bağ dokusu mezenkimal matriksinde ve çeşitli hücrelerin dış yüzünde heparan sülfat ve dermatan sülfat şeklinde doğal olarak bulunur. Bu formların her ne kadar antikoagülan etkinliği ortaya konulmamış olsa da böyle bir potansiyellerinin varlığı kabul edilir. Heparin ayrıca organizmadaki en asidik madde olma özelliğini taşımaktadır (3). Heparinin bu şekildeki pH özelliği hücre mitozuna olumsuz etki yapabilir (4).

Yoğun bakım ünitelerinde myokard enfarktüsü, pulmoner emboli tablosuna sahip hastalarda, ayrıca hemodiyalizasyon uygulanan hastalarda heparin sıklıkla kullanılmaktadır. Amacımız heparinin damar düz kas hücrelerinin mitotik aktivitesi üzerine olan etkilerini hücre kültürü yolu ile belirlemektir (5).

## GEREÇ VE YÖNTEM

**Cerrahi İşlem:** Yeni Zelanda tipi erkek (1.860 gr ağırlığında) tavşan, subkutan ketamin (80 mg/kg) ve xylocaine (0,6 mg/kg) ile anestezi edildi. Uyluk bölgesi tüyleri tıraşlandıktan sonra iyot solüsyonu ile deri temizliği yapıldı. Deri ve altındaki bağ dokusu katları cerrahi olarak geçildikten sonra femoral arter çıkışından itibaren 3,0 cm uzunluğunca diseksiyon edildi. Arterin açıkta kalan iki ucu sütür ile kapatıldı ve deney hayvanına antibiyotik (Penisilin 1.000.000 iu/kg) ve analjezi (Dipiron 25mg/kg) verilerek tekrar kafesine geri konuldu. Adventisya tabakası ve diğer çevre doku ile ilişkili yağlı dokular bistüri ile uzaklaştırıldı. Fosfatlı tampon çözelti (PBS) içerisine konulan doku, kültür laboratuvarına ulaştırıldı.

**Laboratuvar İşlemleri:** Damar biyopsi parçası, bistüri yardımı ile 7–8 küçük parçaya ayrıldı. Penisilin, Streptomisin (10 000 unit/mL, 10 000 mcg/mL) ile Amphotericin B (250 ng/ml) içeren PBS solüsyonu içerisinde 30 dakika bekletildi. Doku parçaları iki defa PBS içeren tüplerden geçirildi ve bistüri ile iyice küçük parçalara ayrıldı. Kalsiyumsuz PBS içerisine doku yıkıcı enzimler (2,5 mg/ml collagenase tip 1A (Sigma, C-9891) ile 20.000 IU/ml hyaluronidase tip VIII (Sigma, H 3757) ilave edildi ve küçük doku parçaları bu medium içerisine konuldu, ertesi sabaha kadar bu şekilde 37.0°C'lik etüvde bekletildi. İşleme ertesi sabah eşit hacimde %20 Föetal İnek Serum (FCS) içeren medium ilavesi ile enzimler nötralize edilerek devam edildi, 500g'de iki defa santrifüje edildikten sonra 5.0 ml PBS ilave edildi ve 5–6 dakika otomatik el pipeti ile mekanik ajitasyon yapıldı. Bu şekilde damar düz kas hücreleri tek hücre süspansiyonu haline geldi. Hücreler %20 FCS DMEM (Sigma D 6421) içeren 25cm<sup>2</sup>'lik kültür flaskları içerisine 150,000 adet olacak şekilde konuldu. %5.0 CO<sub>2</sub>, 37.0°C ayarlanmış inkübatöre yerleştirildi. Haftada iki defa %10'luk FCS'li DMEM ile medium tazelenildi. 12. günde subkonfluent (şekil 1) hale gelen kültür Tripsin EDTA ile subkültüre edildi. Böylece 1. pasaj tamamlanarak, 3 flask olacak şekilde %7.0 FCS ile 7–8 gün kültüre devam edildi ve bu şekilde 4. pasaja kadar düz kas hücreleri çoğaltıldı.

4. pasajdaki hücreler 2x10<sup>6</sup>/cryovial (dondurma-saklama tüpü) olacak şekilde krioprotektan özelliği olan Test Yolk Buffer (Irvine Sci., ABD) [1:1] ile %10 Human Serum Albumin (Irvine Sci, ABD)'li DMEM F12 (Biological Ind., İsrail) içerisine sıvı azot buharında (yaklaşık -20°C) 30 dakika bekletildi ve direk -196°C'lik sıvı azot saklama tankına konuldu. Çözme işlemi için, tanktan çıkartılan cryovial'ın görülebilen en küçük buz kristali kayboluncaya kadar oda ısısında çözünmesi beklenildi ve eşit hacimde DMEM yapıldı. Mekanik ajitasyon uygulanarak 500g'de santrifüje edilerek, son pellet üzerine %20 FCS konuldu flasklara dağıtıldı.

4. pasajda dondurulup çözülerek kültüre devam edilen kültürdeki hücreler 5–9 günlük sürede subkonfluent hale geldi ve çalışma 5. pasaj hücreleri üzerinde yapıldı.

Çalışmada iki grup oluşturuldu;

**Grup 1 (G1):** Toplam 6 flask kontrol grubu olarak düzenlendi. Hücre süspansiyonu medium olarak sadece %7,0 FCS'li DMEM ile muamele edildi.

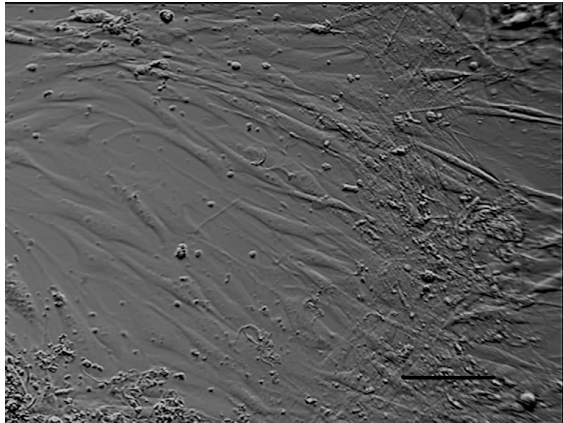
**Grup 2 (G2):** Toplam 8 flask deney grubu olarak düzenlendi. Hücrelere medium olarak %7,0 FCS'li DMEM'e ilaveten heparin (15 mg/ml) olacak şekilde ilave edildi.

Her iki grupta 2 günde bir ilgili medium değişimi yapılarak taze medium verildi. 5. günde tripsinizasyon tüm flasklara yapıldı ve santrifüj sonrası pellete DMEM ilave edildi, hücre sayım kamerası ile elde edilen hücrelerin sayısı belirlendi.

Her iki grubun karşılaştırılması değerlerin normal dağılıma uygun olması nedeniyle bilgisayar ortamında SPSS programı yardımı ile Independent Sample's t-test ile değerlendirildi. Anlamlı farklılık  $p < 0.05$  olması durumunda kabul edildi.

## BULGULAR

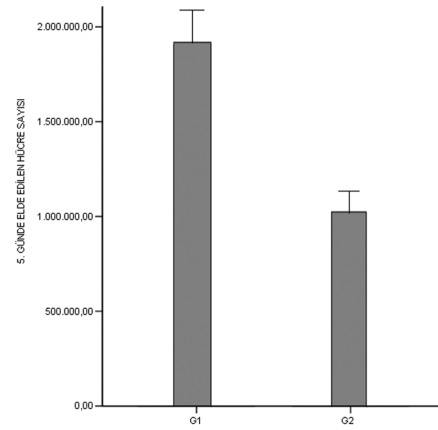
Tripsinizasyon işlemi sonrası viabilite testi (Trypan blue due exclusion) her iki grupta da yüksek (G1 ve G2 için sırası ile % 98 ve %97)



**Şekil 1.** Subkonfluent aşamaya gelmiş düz kas hücre kültürü. Bar 100 µm uzunluğu göstermekte.

Flask No	G1 grubu (n=sayılan hücre sayısı)	G2 grubu (n=sayılan hücre sayısı)
1	2255000	855000
2	1590000	1150000
3	1800000	905000
4	1760000	1200000
5	2105000	1100000
6	2000000	930000
7	-	780000
8	-	1110000
Ortalama	1.918.333 ± 245,655	1.003.750 ± 154,844

**Tablo 1.** Kontrol (G1) ve Heparin uygulanan(G2) düz kas hücrelerinin 5. gün sonunda elde edilen hücre sayıları.



**Tablo 2.** İki grup arasında 5.gün sonunda elde edilen hücre sayısının karşılaştırması. Heparin uygulanan grupta (G2) mitoz belirgin olarak inhibe olmuştur.

canlılık tespit etti. Uygulanan heparin dozunda 5 gün süre sonunda 150,000 olan başlangıç hücre sayısı G1 ve G2 için sırası ile 1.918.333 ± 245,655; 1.003.750 ± 154,844 olarak belirlendi (Tablo 1).

Flask başına 5 gün sonunda elde edilen hücre sayısı Tablo 1'de verilmiştir (Tablo 1).

Tablo 2'de 5. gün sonu elde edilen hücre sayısının farkı grafiksel olarak gösterilmiştir (Tablo 2).

Independent Sample's t-test ile yapılan istatistiksel analiz sonucuna göre G1 ve G2 karşılaştırıldığında istatistiksel olarak her iki grup

arasında anlamlı derece fark olduğu saptanmıştır ( $p<0.05$ ).

## TARTIŞMA

Damar düz kası organların bağ dokusu bileşenlerinde önemli yer tutar. Travma, şok gibi organizma homeostazisinin bozulduğu tablolarda hem mitotik hem de salgı özellikleri ile organizmanın toparlanmasına katkıda bulunurlar. Ancak uygulanacak kimyasal ajanların bu tür spesifik hücreler üzerine olabilecek yan etkileri uygulamalarda dikkate alınmalıdır. Mitotik aktivitenin azaldığı durumlarda iyileşme sürecinin gecikmesi beklenen bir durumdur.

Ancak heparinin kullanımının kaçınılmaz olduğu myokard enfarktüsü (6), pulmoner emboli (7) gibi durumlarda ve özellikle ağır sep-

sis (8) olgularında uygulanan hemofiltrasyon sırasında verilen heparinin damar düz kaslarının mitotik aktivitesini baskıladığı bilinmelidir. Vazoaktif ajanların da sıklıkla kullanıldığı bu olgularda klinik cevap heparin kullanımı ile azalabilecektir.

Heparinin bir diğer kullanım alanı olan gebelikteki pıhtılaşma bozukluklarındaki kullanımıdır (9). Fetüsün gelişim halinde olduğu, düz kaslarının organogenezis aşamasında olduğu bilinerek mümkün olan en düşük doz tercih edilmelidir.

Çalışma sonucunda, heparin kullanımının gereklilik sınırlarının iyi belirlenmesi ve gereksiz kullanımdan kaçınılarak organizmanın iyileşme sürecine olumsuz etki yapılmamasına dikkat edilmesini önermekteyiz.

## KAYNAKLAR

1. Noyan A.Yaşamda ve Hekimlikte Fizyoloji 8.Baskı. İstanbul: METEKSAN Yayınevi 1993,813-817.
2. Aguilera CM, George SJ, Johnson JL, Newby AC. Relationship between type IV collagen degradation, metalloproteinase activity and smooth muscle cell migration and proliferation in cultured human saphenous vein. Cardiovascular Research 2003;58, 679-688.
3. Kayaalp SO. Tıbbi Farmakoloji 1.Cilt. Antitrombotik İlaçlar. Ankara: Hacettepe TAŞ, 12. Baskı. S.585. 2002.
4. Morrill GA, Robbins E. Changes in intracellular cations during the cell cycle in HeLa cells. Physiol Chem Phys Med NMR. 1984;16(3):209-19.
5. Irwin RS, Cerra FB, Rippe JM. Intensive Care Medicine Volume 1.Fourth Edition. New York: Lippincott Williams and Wilkins.1999,1026-1039.
6. Hendel RC, Acute myocardial ischemia and infarction: making the right decisions in antithrombotic and reperfusion therapies. Semin Respir Crit Care Med. 2001;22(1):75-88.
7. Kucher N, Goldhaber SZ. Management of massive pulmonary embolism. Circulation. 2005 Jul 12;112(2):e28-32.
8. Trzeciak S, Dellinger RP Other supportive therapies in sepsis: an evidence-based review. Crit Care Med. 2004 Nov;32(11 Suppl):S571-7.
9. James AH, Brancazio LR, Ortel TL. Thrombosis, thrombophilia, and thromboprophylaxis in pregnancy. Clin Adv Hematol Oncol. 2005 Mar;3(3):187-97.

# STREPTOKOKSİK FARENJİTTE BREESE SKORLAMA SİSTEMİNİN ETKİNLİĞİ

Vesile Meltem ENERĞİN, Ekrem ÜNAL, Özgür PİRGON, Tamer BAYSAL, İsmail REİSLİ, Yavuz KÖKSAL

Selçuk Üniversitesi, Meram Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, KONYA

## ÖZET

**Amaç:** Streptokoksik farenjit tanısında Breese skorlama sisteminin etkinliğini araştırmak ve bu skorlama sisteminin tanısasal değerini tespit etmektir. **Gereç ve Yöntem:** Bu çalışma sırasında akut tonsillofarenjiti olan hastalar, A grubu beta hemolitik Streptokok (AGBHS) üreme durumuna göre 2 gruba ayrıldı (Grup I: üreme olanlar; Grup II: üreme olmayanlar). Her iki grupta da beyaz küre, C-reaktif protein (CRP) ve eritrosit sedimentasyon hızı (ESH) değerleri kaydedildi. **Bulgular:** Breese skorları Grup I' de, Grup II'den daha yüksekti, ancak aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. Breese skorlama sistemi için duyarlılık %31, özgüllük %74, pozitif tanımlama oranı %29, negatif tanımlama oranı %24, doğruluk oranı ise %63 olarak tespit edildi. C-reaktif proteini pozitif olan hastalarda Breese skorlama sistemi için duyarlılık %56, özgüllük %41, pozitif tanımlama oranı %43, negatif tanımlama oranı %45, doğruluk oranı ise %48 olarak tespit edilirken; eritrosit sedimentasyon hızı yüksek olan hastalarda ise Breese skorlama sistemi için duyarlılık %50, özgüllük %48, pozitif tanımlama oranı %43, negatif tanımlama oranı %44, doğruluk oranı %49 olarak tespit edildi. **Sonuç:** Breese skorlama sisteminin yanı sıra CRP ve ESH gibi akut faz reaktanlarının kullanılması, AGBHS'ların neden olduğu farenjitin tanısının doğruluğunu artırmaktadır.

**Anahtar kelimeler:** Breese skorlama sistemi, Streptokoksik farenjit, çocuk

Selçuk Tıp Derg 2007; 23: 11-15

## SUMMARY

### Efficacy of Breese scoring system in Streptococcal pharyngitis

**Aim:** Determination the efficiency and diagnostic reliability of Breese scoring systems in diagnosis of Streptococcal pharyngitis. **Material and Method:** This study consisted two groups. In Group I; patients were positive for isolation of group-A beta hemolytic Streptococcus from throat swabs, group II; patients were negative for isolation of group-A beta hemolytic Streptococcus for throat swabs. White blood cell counts, C-reactive protein and erythrocyte sedimentation rate levels were studied in two groups. **Results:** Breese score were higher in Group I than Group II, but this difference was not significant. Sensitivity, specificity, positive predictivity, negative predictivity and diagnostic value of Breese scoring system were 31%, 74%, 29%, 24% and 63% respectively. Whereas sensitivity, specificity, positive predictivity, negative predictivity and diagnostic value of Bresse scoring at patient with high C-reactive protein was 56%, 41%, 43%, 45% and 48% respectively. Finally,

Haberleşme Adresi : **Dr. Ekrem ÜNAL**

Selçuk Üniversitesi, Meram Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Akyokuř/KONYA

e-posta: **drekremunal@yahoo.com.tr**

Geliş Tarihi: **28.07.2006**

Yayına Kabul Tarihi: **05.10.2006**

sensitivity, specificity, positive predictivity, negative predictivity and diagnostic value of Bresse scoring at patient with high erythrocyte sedimentation rate 50%, 48%, 43%, 44% and 49%, respectively.

**Results:** Breese scoring system with the aspect of the acute phase reactants like C-reactive protein and erythrocyte sedimentation rate can increase the reliability of the diagnosis of group-A beta hemolytic Streptococcal pharyngitis.

**Key words:** Breese scoring system, Streptococcal pharyngitis, child

Akut farenjit terimi, tonsiller ve faringotonsiller de dahil olmak üzere farinksin tüm akut enfeksiyonları için kullanılır. Tüm yaş gruplarında sıklıkla viral orijinlidir (1). Viral tonsillofarenjit olgularının çoğunluğu, solunum yolu hastalıklarının sık görüldüğü yılın soğuk aylarında rastlanırken, A grubu beta hemolitik streptokokların (AGBHS) neden olduğu tonsillofarenjit ise erken ilkbahar ve kış aylarında rastlanır. Üç yaşın altında çocuklarda hemen daima viral nedenli iken, AGBHS'a bağlı farenjit sıklıkla 5-18 yaşlarda görülür (1, 2).

Akut tonsillofarenjitin uygun tedavisi klinik bulguların, hızlı antijen tarama sistemlerinin, boğaz kültürünün doğru yorumlanmasına ve antibiyotiklerin yerinde kullanılmasına bağlıdır. Birçok uygulamada klinisyenler, hastaların tedavisini, boğaz kültürü sonuçlarından daha çok hastanın kliniğine göre planlamaktadır. Erken tedavi, süpüratif (parafaringeal/retrofaringeal abse, bronkopnömoni ve menenjit) ve non-süpüratif komplikasyonları (akut romatizmal ateş ve post-streptokokal glomerülo nefrit) önlenmesi açısından önemlidir. A grubu beta hemolitik Streptokok enfeksiyonlarının kesin tanısı için boğaz kültürü gereklidir (2-6). Tanıyı doğrulamak için kültür ve hızlı antijen testleri yapma imkanı yoksa, AGBHS farenjitinin tanısında fizik muayene daha önemli bir rol üstlenir (2). Breese ve arkadaşları (7), 1977 yılında AGBHS farenjitinin tanısı için: başvuru şikayetleri, klinik ve laboratuvar bulgularına dayanan skorlama sistemi geliştirmişlerdir ve daha sonra bu skorlama sisteminin etkinliğini gösteren çalışmalar bildirilmiştir (8, 9).

Bu çalışmanın amacı, Breese skorlama sisteminin çocukluk çağı akut tonsillofarenjitinde etkinliğinin ve ESH ve CRP gibi akut faz reaktantlarının, Breese skorlama sistemiyle birlikte kul-

lanılmasının Breese skorunun gerçekçiliğini artırıp artırmadığının değerlendirilmesidir.

## GEREÇ VE YÖNTEMLER

Bu çalışmaya Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı genel polikliniği ve acil servisine başvuran ateş, boğaz ağrısı, öksürük, burun akıntısı yakınmaları olan ve klinik olarak akut tonsillofarenjit tanısı konulan 200 çocuk dahil edildi. Akut otitis media ve/veya sinüsit tanısı konulan hastalar çalışmadan çıkarıldı.

Breese skorlama sisteminde kullanılan faktörler; yaş, lökosit sayısı, ateş, boğaz ağrısı, öksürük, baş ağrısı, anormal farinks görünümü, patolojik servikal lenfadenopatidir (Tablo 1). Breese skorlaması hastaların bulgularına göre yapıldı. Standartizasyon için semptomların hastalıkla birlikte başladığı kabul edildi. Anormal farinks bulguları; hiperemi, eksudatif, kriptomatik farenjit olarak kabul edildi. Palpasyonda ağrılı olan veya 2x2 cm'den büyük submandibüler, servikal lenfadenopati patolojik lenfadenopati olarak kabul edildi. Breese skorlaması ve boğaz kültürü tüm hastalara uygulanırken, ESH, CRP ve tam kan sayısını 100 hastaya uygulandı.

Hastalar boğaz kültüründe AGBHS üreyip (Grup I), ürememesi (Grup II) göre iki gruba ayrıldı. Lökosit sayısı 10000/mm<sup>3</sup>, den yüksek ise lökositoz, CRP: 5 mg/dl'nin üstündeki değerler, pozitif CRP değerleri, ve ESH > 20 mm/saat ise yüksek ESH olarak kabul edildi.

İstatistik çalışmaları için, t-test, Mann Whitney U ve Ki-kare testleri kullanıldı. Breese skoru, CRP ve ESH için duyarlılık, özgünlük, pozitif tanımlama oranı, negatif tanımlama oranı ve doğruluk oranı hesaplandı.

Tablo 1. Breese skorum sistemi

Faktör	Skor
<b>1- Ay</b>	
Şubat, Mart, Nisan	4
Aralık, Ocak, Mayıs	3
Haziran, Ekim, Kasım	2
Temmuz, Ağustos, Eylül	1
<b>2- Yaş</b>	
5-10	4
4, 11-14	3
3, ≥ 15	2
≤2	1
<b>3- Lökosit sayısı (/mm<sup>3</sup>)</b>	
≤ 8,400	1
8,500 - 10,400	2
10,500 – 13,400	3
13,500 – 20,400	5
≥ 20,500	6
Kan sayımı yapılmadı ise	3
<b>4- Vücut ısısı ≥ 38°C</b>	
Evet	4
Hayır veya bilinmiyor	2
<b>5- Öksürük</b>	
Evet	2
Hayır veya bilinmiyor	4
<b>6- Baş ağrısı</b>	
Evet	4
Hayır veya bilinmiyor	2
<b>7- Boğaz ağrısı</b>	
Evet	4
Hayır veya bilinmiyor	2
<b>8- Anormal farinks</b>	
Evet	4
Hayır	1
Bilinmiyor ise	3
<b>9- Anormal servikal lenfadenopati</b>	
Evet	4
Hayır	2
Bilinmiyor ise	3

## SONUÇLAR

Klinik olarak akut tonsillofarenjit tanısı alan 200 hasta bu çalışmaya dahil edildi (Tablo 2). Doksan altı hasta (%48) sonbahar aylarında, 44 hasta (%22) kış aylarında, 35 hasta (%17,5) yaz aylarında ve 25 hasta (%12,5) ilk bahar aylarında başvurdu. Hastaların yaşı 1 ile 16 yaş arasında değişiyordu (ortanca, 5 yaş). Erkek/kız oranı ise 128/72 idi. Yüz atmış iki hastada (%81) ateş, 134 hastada (%67) boğaz

Tablo 2. Hastaların klinik ve demografik özellikleri

Yaş	1-16 yıl (ortanca, 5)
Erkek/Kız	128/72
Başvuru mevsimi	
Sonbahar	%48
Kış	%22
Yaz	%17,5
İlkbahar	%12,5
Yakınmalar	
Ateş	%81
Boğaz ağrısı	%67
Öksürük	%45
Baş ağrısı	%44,5
Fizik muayene bulguları	
Farinkste hiperemi	%96,5
Lenfadenopati	%29
Kript	%24

ağrısı, 90 hastada (%45) öksürük ve 89 hastada (%44,5) ise baş ağrısı yakınması vardı. Fizik muayenede 193 hastada (%96,5) farinkste hiperemi, 58 hastada (%29) lenfadenopati ve 48 hastada (%24) tonsilde, kript saptandı.

Çalışmaya katılan 200 hastanın 51'inde boğaz kültüründe üreme saptandı. 100 hastada kan sayımı, ESH ve CRP ölçümü yapıldı. Hastaların 51'inde (%51) lökositoz, 58 hastada (%58) CRP yüksekliği ve 51 hastada ise sedimentasyon yüksekliği vardı.

Breese skorları, Grup I'de 27,74±3,9 iken, Grup II'de 27,15±3,7 idi ve her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p=0.33).

Breese skorunun tek başına, Breese+CRP pozitifliğinin ve Breese+ESH pozitifliğinin duyarlılık, özgüllük, pozitif tanımlama, negatif tanımlama ve doğruluk oranları Tablo 3'de verildi. Breese skoruna, CRP pozitifliği ya da ESH pozitifliği eklendiğinde duyarlılık, pozitif tanımlama ve negatif tanımlama oranı artarken, özgüllüğü ve doğruluk oranı azalmaktadır.

Çalışmaya dahil edilen 200 hastanın 145'i üç yaşından büyüktü. Bu çocuklarda, Breese skorunun duyarlılığı %39, özgüllük %64, pozitif tanımlama %30, negatif tanımlama oranı %27 ve doğruluk oranı ise %57 olarak bulundu.

Tablo 3. Breese skorunun, CRP, ESH, Breese+CRP pozitifliğinin ve Breese+ESH pozitifliğinin duyarlılık, özgüllük, pozitif tanımlama, negatif tanımlama ve doğruluk oranları

	Duyarlılık	Özgüllük	Pozitif tanımlama oranı	Negatif tanımlama oranı	Doğruluk oranı
Breese skoru	%31	%74	%29	%24	%63
CRP	%56	%41	%43	%45	%48
ESH	%50	%48	%43	%44	%49
Breese skoru + ESH	%50	%48	%43	%45	%49
Breese skoru + CRP	%57	%41	%43	%43	%48

ESH: Eritrosit sedimentasyon hızı, CRP: C-reaktif protein

## TARTIŞMA

Akut tonsillofarenjitlerin etkenleri arasında ilk sırada viruslar gelmekte, bunları ise bakteriler özellikle AGBHS'lar takip etmektedir (1-6). Sağlıklı okul çocuklarında, AGBHS'ların prevalansı %15 ile 20 arasında değişmektedir (2). Bu prevalans mevsim, yaş grubu, sosyoekonomik ve diğer çevresel faktörlerden etkilenmektedir. Ülkemizde yapılan çalışmalardan Aysev ve arkadaşlarının çalışmasında (11) yakınması olmayan çocuklarda değişik yaş gruplarında beta hemolitik streptokok kolonizasyonu %14-17,6 olarak bulunmuştur. Yine sağlıklı Türk çocuklarında yapılan Özsan ve arkadaşlarının (12) ve Gülmezoğlu'nun çalışmalarında benzer sonuçlar bulunmuştur (13).

Streptokokal farenjit tedavisinde erken tedavinin başlanması süpüratif (parafaringial/retrofaringial abse, bronkopnömoni ve menenjit) ve non-süpüratif komplikasyonların (akut kalp romatizması ve akut glomerülonefrit) önlenmesi ve aynı zamanda endişeli ebeveynlerin rahatlatılması için önemlidir (1-6). A grubu beta hemolitik streptokokların neden olduğu tonsillofarenjitin altın standart tanı metodu boğaz kültürüdür. Fakat boğaz kültürü sonuçlarının 24 saatten önce çıkmayaacağı için bazı hızlı antijen testleri geliştirilmiştir. Hızlı antijen testi pozitif ise hastaya antibiyotik başlanır, fakat test negatif ise boğaz kültürü ile doğrulamak gerekir (1, 4, 5).

Eyigör ve arkadaşlarının (10) yaptığı çalışmada hızlı antijen testinin AGBHS saptamadaki gücü oldukça yüksek bulunmuştur. Boğaz kültürüne gerek kalmadan hızlı antijen testi ile

güvenle tanıya gidilebildiği, poliklinik koşullarında kolay ve hızlı uygulanabilen hızlı antijen testinin tedavide klinik başarıyı artıracığı ve gereksiz antibiyotik kullanım oranını azaltacağı bildirilmiştir. Ancak ülkemiz koşullarında maliyetinin yüksek olmasının önemli bir sorun olduğu ve bu testlerin rutin olarak kullanılabilir hale gelmelerinin zaman alacağı bildirilmiştir. Yine bu çalışmada CRP'nin negatif çıkması streptokok enfeksiyonunun olmadığını düşündürmekle birlikte pozitif çıkması durumunda boğaz kültürü yapılması önerilmiştir (10).

Breese ve arkadaşları 1977 de streptokoksik tonsillofarenjit için skorlama sistemi geliştirmişlerdir (7). Bu çalışmada akut üst solunum yolu hastalığı olan 20000 çocuk çalışmaya dahil edilmiştir. Bu çalışmada yaş, lökosit sayısı, ateş, boğaz ağrısı, öksürük, baş ağrısı, anormal farinks görünümü, ve patolojik servikal lenf nodu bu skorlama sisteminde kullanılmıştır. Breese skoru hastaların sorularına evet, hayır, bilmiyorum şeklindeki cevaplarına göre yapılmıştır. Breese skoru 30'un üstünde olanlarda boğaz kültürü pozitifliği %77.6 olarak bildirilmiştir.

Funamura ve Berkowitz'in (8) yaptığı diğer bir çalışmada ise bu skorlama sisteminin geçerliliği % 80 olarak bulunmuştur ve Streptokoksik tonsillofarenjit teşhisinde pratik bir metod olduğu bildirilmiştir.

Ulukol ve arkadaşları (9), 716 çocuğun katıldığı bir çalışmada farklı yaş gruplarında Breese skorunun etkinliğini araştırmışlardır. Üç yaşından küçük çocuklarda boğaz kültüründe üreme olan ve olmayan hastaların Breese



skorları arasında fark saptanmamıştır. Bununla birlikte 3 yaş üstündeki hastaların boğaz kültüründe üreme olan hastaların Breese skorları üreme olmayanlara göre daha yüksek bildirilmiştir. Breese skorunun her bir grup için tanısız değeri incelendiğinde, 3 yaşından büyük hastaların duyarlılık, özgüllük, pozitif ve negatif tanımlama oranları sırasıyla %76, %67, %51, ve %86 iken, 3 yaşında küçüklerde bu oranlar sırasıyla %25, %91, %37.5 ve %85 bulunmuştur. Üç yaşından büyük çocuklarda üç yaşından küçük çocuklara göre duyarlılık, pozitif ve negatif tanımlama oranları yüksek bulunmuştur ve üç yaşından büyük çocuklar için Breese skorunun AGBHS farenjitin tanısında yardımcı olduğu gözlenmiştir.

Bizim çalışmamızda Breese skorları boğaz kültüründe üreme olan hastalar ile üreme olmayan hastalar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Tüm hastalarda, Breese skorlama sistemi için duyarlılık, özgüllük,

pozitif tanımlama oranı, negatif tanımlama ve doğruluk oranları sırasıyla %31, %74, %29, %24 ve %63 iken, Breese skorlama sisteminin yanı sıra CRP ve ESH gibi akut faz reaktanlarının kullanılması, AGBHS'ların neden olduğu farenjitinin tanısında duyarlılığı, pozitif ve negatif tanımlama oranlarını arttırdığı gözlemlendi. Çalışmaya dahil edilen 200 hastanın 145'i üç yaşından büyüktü. Bu çocuklarda, Breese skorunun duyarlılığı %39, özgüllük %64, pozitif tanımlama %30, negatif tanımlama oranı %27 ve doğruluk oranı ise %57 olarak bulundu. Çalışmamızda duyarlılık ve özgüllük değerlerinin düşüklüğü vaka sayımızın küçüklüğü nedeniyle olabilir.

Sonuç olarak, Breese skoru özellikle üç yaşından büyük çocuk hastalarda AGBHS'un neden olduğu tonsillofarenjitin teşhisinde kullanılabilmektedir. Bununla birlikte CRP veya ESH gibi akut faz reaktanlarının Breese skoruyla birlikte kullanılması daha güvenilir sonuçlar elde edilebilir.

#### KAYNAKLAR

1. Alhan E. Akut tonsillofarenjit. Klinik Çocuk Forumu 2006; 6: 46-51.
2. Gerber MA. Group A streptococcus. In: Behrman RE, Kliegman RM and Jenson HB, editors. Nelson Textbook of Pediatrics. 17th ed. Philadelphia; WB Saunders 2004:870-874.
3. Kaplan EL. Streptococcal infections. In: Katz SL, Gershon AA and Hotez PJ, editors. Krugman's Infectious Diseases of Children. 10th ed. St Louis: Mosby; 1998: 487-500.
4. Bell SM and Smith DG. Quantitative throat - swab culture in the diagnostic streptococcal pharyngitis in children. Lancet, 1976; 10: 61 -63.
5. Pinchero ME. Culture and antigen detection tests for streptococcal tonsillopharyngitis. Am Fam Physician 1992; 45: 199 - 205.
6. Bisno AL. Group A streptococcal infections and acute rheumatic fever. N Engl J Med 1991; 325: 783 -788.
7. Breese BB. A simple scorecard for the tentative diagnosis of streptococcal pharyngitis. Am J Dis Child 1977; 131: 514 - 517.
8. Funamura JL, Berkowitz CD. Applicability of a scoring system in the diagnosis of streptococcal pharyngitis. Clin Pediatr 1983; 22: 622 - 626.
9. Ulukol B, Günlemez A, Aysev D and Cin Ş. Alternative diagnostic method for Streptococcal pharyngitis: Breese scoring system. Turk J Pediatr 2000; 42: 96 - 100.
10. Eyigör H, Başak O, Uluutlu S, Tekin S. Akut tonsillofarenjitin hızlı tanısında Strep AOIA testinin ve CRP'nin değeri. Türk Otolarengoloji arşivi 2005; 43: 79-83.
11. Aysev D. Okul Çağı çocuklarında beta hemolitik Streptokok görülme sıklığı. İlaç ve Tedavi Dergisi 1994; 7: 163-168.
12. Özsan K, İmamoglu A, Bilgin Y, ve ark. Türkiye'de okul çocuklarında Streptokok infeksiyonlarının kontrolü. Doğa Tıp ve Ecz Der 1987; 11: 282.
13. Gülmezoğlu E. Çocuk yaşlarda beta hemolitik streptokok infeksiyonları. Çocuk Sağlığı ve Hast Dergisi 1966; 9: 7-11.



# DISLİPİDEMİK ERİŞKİNLERDE, ANTİHİPERLİPİDEMİK İLAÇ TEDAVİLERİNİN OPTİMAL ETKİ VE NÖROLOJİK YAN ETKİ YÖNÜNDEN DEĞERLENDİRİLMESİ

Osman Serhat TOKGÖZ, Ayşegül ÖGMEGÜL

Selçuk Üniversitesi, Meram Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, KONYA

## ÖZET

**Amaç:** Dislipidemik erişkinlerde, antihiperlipidemik ilaç tedavilerinin optimal etki ve nörolojik yan etki yönünden araştırılması. **Gereç ve Yöntem:** Nöroloji ve kardiyoloji polikliniklerine başvuran 37-77 yaşları arasında 42 kadın, 87 erkek, toplam 129 dislipidemik hasta çalışmamız için seçildi. Tüm hastalara, ideal kilolarına ulaşmaları ve standart lipidden fakir beslenme diyetini uygulamaları önerildi. Hastalar 5 gruba ayrıldı. Gruplara sık kullanılan antihiperlipidemik ilaçlardan; düşük doz atorvastatin (10 mg), pravastatin (10 mg), simvastatin (10 mg), fenofibrat (200 mg) ve fenofibrat + atorvastatin kombinasyonu başlandı. 0, 3, 6 ve 12. aylarda nörolojik muayene yapıldı ve kan lipit profili, kan enzimleri izlendi. İlaç kullanımı sonrası nörolojik şikayeti olanlara, nörolojik muayenesinde patolojik bulgu tespit edilenlere ve kas enzimleri yüksek olanlara ENMG yapıldı. **Bulgular:** ATP III Kriterlerine göre yüksek ve sınırlı yüksek hiperlipidemi vakalarında düşük doz antihiperlipidemik ilaç kullanımı sonucu; ikinci 6 ayda fenofibrat pravastatine oranla anlamlı bir şekilde Trigliserit'de (TG) düşme sağladı. İlk 3 ayda atorvastatin fenofibrata oranla LDL-K değerlerine anlamlı bir düşmeye neden oldu. İlk 6 ayda pravastatin, atorvastatine oranla kreatin kinaz seviyelerinde anlamlı artışa neden oldu. Kullanılan ilaçlar arasında diğer lipit profilleri üzerine etkiler ve yan etkileri açısından bir fark yoktu. ENMG yapılan hastalarda patolojik bulgu gözlenmedi. **Sonuç:** Bir yıl süreyle düşük doz kullanılan antihiperlipidemik ilaçlar çoğunlukla etki bakımından benzer konumdadır. Kas enzimleri üzerine yan etkileri miyalji ve % 4-68 oranında enzim artışı şeklindedir. Tüm ilaçlar için CK artışı literatürde belirtilen 3-10 kat yüksekliğe ulaşmamıştır. ENMG'de miyopati olmamasına rağmen miyalji, önemli bir yakınma nedenidir. Sonuçta uzun süreli statin tedavisinin yüksek risk taşıyan ve düzenli kontrol edilebilen hastalarda önerilmesinin uygun olduğu kanısındayız.

**Anahtar kelimeler:** Antihiperlipidemik ilaçlar, miyopati, dislipidemi

Selçuk Tıp Derg 2007; 23: 17-23

## SUMMARY

**Assessment the optimum efficacy and neurologic side effect(s) of antihyperlipidemic drug regimens in dyslipidemic adult patients**

**Aim:** To assess the optimum efficacy and neurological side effect(s) of antihyperlipidemic drug regimens in dyslipidemic adult patients. **Material and Method:** Forty-two male, eighty-seven female; totally 129 dyslipidemic patients, 37 to 77 years of age who admitted to neurology and cardiology out-patient clinics were eligible for our study. All of the patients were recommended to reach an ideal

Haberleşme Adresi : **Dr. Osman Serhat TOKGÖZ**

Selçuk Üniversitesi, Meram Tıp Fakültesi, Nöroloji AD. KONYA

e-posta: **serhatnoroloji@yahoo.com.tr**

Geliş Tarihi: **26.04.2006**

Yayına Kabul Tarihi: **05.10.2006**

body weight and to maintain a standard low-lipid diet. Patients were divided into 5 subgroups and were assigned to receive commonly used antihyperlipidemic agents; low-dose atorvastatin (10 mg), pravastatin (10 mg), simvastatin (10 mg), fenofibrate (200 mg) and a combination of fenofibrate and atorvastatin regimen. Neurological examination was evaluated besides fasting plasma lipid profile and muscle enzyme levels at 0, 3, 6 and 12-month intervals. Electroneuromyography (ENMG) was performed in patients having neurological complaint(s), finding(s) and/or elevated muscle enzyme levels after drug administration. **Results:** According to ATP III criteria, in the second 6-month period, fenofibrate effectively improved the triglyceride profile in patients with high and borderline plasma lipid levels versus pravastatin therapy. In the first 3-month period, atorvastatin significantly improved LDL-C levels versus fenofibrate. In the first 6-month period, pravastatin caused a marked elevation of creatinine kinase levels versus atorvastatin. Among all the drugs, no other differences were observed either on lipid or on side effect profiles. No pathological findings were observed in patients who underwent ENMG. **Conclusion:** For the first year, low-dose antihyperlipidemic agents have mostly similar efficacy profiles. Encountered side effects are; myalgia and elevated serum creatinine phosphokinase (CPK) levels at a range of 4-68 %. CPK elevations did not exceed to 3 to 10 times as reported in the literature with any of the drugs. In spite of myopathic changes in ENMG, myalgia was commonly reported. In conclusion we suggest that, patients at high-risk, represent a suitable group for prolonged statin treatment with regular clinical follow-up.

**Key words:** Antihyperlipidemic drugs, myopathy, dyslipidemia

Serebrovasküler (SVH) ve koroner kalp hastalığı (KKH) endüstrileşmiş ülkelerin çoğunda, önde gelen mortalite ve morbidite nedenleri arasındadır. Özellikle KKH, erişkin dönemin (>40 yaş) ilk sıradaki ölüm nedenidir (1). Yapılan klinik araştırmaların analizinde, serum kolesterol düzeylerinin, özellikle de LDL-K'nin düşürülmesinin, KKH ve SVH riskini azalttığı, hatta ilerlemiş koroner atheromda anjiyografik gerileme sağladığı gösterilmiştir (2,3). Bu nedenle dislipidemi tedavisi büyük önem arz etmektedir. Dislipidemide başarılı bir uygulama için; uygun standart lipidden fakir diyet ve kolesterol düşürücü ilaçlarla birlikte uzun süreli bir tedaviye gerek duyulur. Ancak, hastaların büyük çoğunluğu diyete yeterince uyum göstermemektedir. Bunun yanı sıra, ilacın etkisinin nasıl olacağı ile birlikte, uzun süreli kullanımdaki zorluklar ilaç başlayanlar için başlıca endişe kaynağıdır (4,5).

Yapı ve özellikleri farklı olmasına rağmen statinlerin, 5 yıl evvel piyasadan çekilen serivastatin dışında, yan etkileri benzer orandadır ve yan etkilerinin görülme ihtimalinin düşük olduğu bildirilmektedir. Fibratlar da miyopati nedeni olan ilaçlar olarak tarif edilirler ama rabdomiyoliz oldukça ender görülür. Hafif yan etkiler; özellikle CK yükselmesi olmadığı

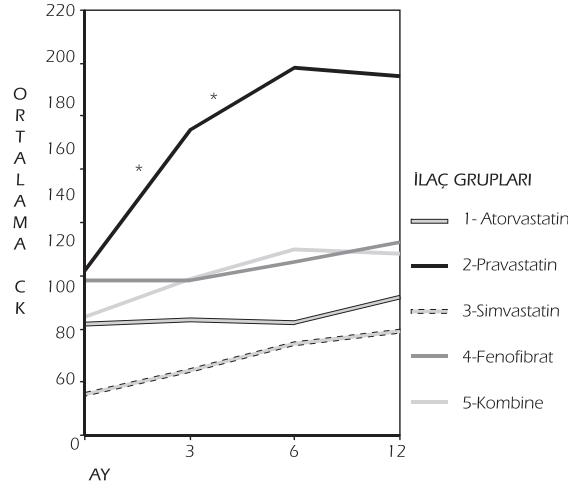
için, kas etkilenmesi genellikle tanımlanamaz ve monitorize edilemez. Bununla birlikte, yan etkilerin önceden inanılandan çok daha sık olabileceğini düşündüren yayınlarda artma gözlenmiştir (6).

Amacımız, sık kullanılan antihiperlipidemik ilaçların, bir yıllık kullanımda nörolojik yan etki insidansını ne ölçüde arttırabileceğini değerlendirmek ve bu ilaçların güvenli bir şekilde kullanılması için özen gösterilmesi gereken kuralları belirlemektir.

## GEREÇ VE YÖNTEM

Nöroloji ve Kardiyoloji Anabilim dalları polikliniklerine başvuran 37-77 yaşları arasında 42 kadın, 87 erkek toplam 129 hiperlipidemik hastada çalışıldı. Tüm hastalara ideal kilolarına ulaşmaları için standart lipidden fakir beslenme tarzı önerildi. Sık kullanılan antihiperlipidemik ilaçların etkilerini gözlemek amaçlandı için, ilaç seçimi konusunda hekimler serbest bırakıldı. Daha önce antihiperlipidemik ilaç kullanmayan bu hastalara, en sık kullanılan antihiperlipidemik ilaçlardan düşük doz atorvastatin, pravastatin, simvastatin, fenofibrat ve fenofibrat + statin kombinasyonu başlandı.

Şekil-1: Antihiperlipidemik ilaçların CK üzerine etkileri



Tedavi sonucu CK değişimi (12 ay)

\* Atorvastatine göre P <0.05

ATP III kriterlerine göre yüksek ve sınırda yüksek hiperlipidemisi olan hastalar, kullanılan ilaç tiplerine göre 5 gruba ayrıldı. 1. gruba (n=67; 25 kadın, 43 erkek) diyet + 10 mg atorvastatin, ikinci gruba (n=13; 4 kadın, 9 erkek) diyet + 10 mg pravastatin, üçüncü gruba (n=10; 5 kadın, 5 erkek) diyet + 10 mg simvastatin, dördüncü gruba (n=15; 1 kadın, 14 erkek) diyet + 200 mg fenofibrat, beşinci gruba ise (n= 24; 7 kadın, 17 erkek) diyet + 10 mg atorvastatin+ 200 mg fenofibrat verildi. Hastalar 0, 3, 6 ve 12. ay periyotlarında ilacı bireysel şikayet, nörolojik muayene ve laboratuvar bulgularıyla etki - yan etki açısından takip edildi. Başlangıç döneminde, nörolojik bir hastalığın varlığını düşündürecek şikayetleri olup olmadığı sorgulandı. Herhangi bir nörolojik hastalığı olan hastalar çalışma dışı bırakıldı. İlaç kullanımı sonrası halsizlik, kas ağrısı, kramp ve uyuşma gibi nörolojik şikayetleri olanlara, nörolojik muayenesinde patolojik bulgu tespit edilenlere ve kas enzimlerinde yükselme olanlara EMNG yapıldı. Düzenli kontrole gelmeyen hastalar çalışma dışında bırakıldı.

Periyodik izlemlerde lipid değerleri "Total kolesterol (TK), LDL-K, HDL-K, TG" ve CK enzimi, enzimatik kalorimetrik metotlarla otoanalizör

cihazı ile yapıldı. Dislipidemi tedavi öncesi CK değerleri normalin %30 üstünde olan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Hastaların daha önceden kullandığı kalsiyum kanal blokerleri, selektif beta-blokerler, nitratlar, antiagreganlar gibi ilaçlar kesilmedi.

### İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analizler için belli zaman dilimindeki gruplar arasındaki karşılaştırmalarda, Univariate Kovaryans Analizi ve Tukey HSD testi uygulandı. Miyalji için Two-Sample Kolmogorov-Smirnov Testi yapıldı. Kategorik değişkenler için ki-kare testi uygulandı.

### BULGULAR

Çalışma grubunu oluşturan olguların 42 (% 32.6)'si kadın, 87 (% 67.4)'si erkekti. Yaş ortalamaları kadınlarda 53.19±6.6, erkeklerde 54.18±9.0 idi ve istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu (t=-0.70, P=0.48). Gruplar arasında cinsiyet, hipertansiyon, diyabet, sigara, koroner arter hastalığı açısından anlamlı bir fark bulunmadı (sırasıyla  $\chi^2=6.800$ , P=0.147;  $\chi^2=7.85$ , P=0.058;  $\chi^2=3.887$ , P=0.422;  $\chi^2=5.017$ , P=0.286;  $\chi^2=3.710$ , P=0.447).

Antihiperlipidemik ilaçların lipid profili üzerine etkisi tüm gruplar arasında benzer olmakla birlikte; ikinci 6 ayda fenofibrat, pravastatine oranla istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde TG' de düşme sağlamıştır (P<0.05) (Tablo 1). Özellikle ilk 3 ayda atorvastatin, fenofibrata oranla LDL-K değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir düşme sağlamıştır (P<0.05) (Tablo 1). İlk 6 ayda pravastatin, atorvastatine oranla CK seviyelerinde istatistiksel olarak anlamlı artışa neden olmuştur (P <0.05) (Şekil 1), (Tablo 2).

Hastanın ilaç kullanımı sonrasında miyalji; atorvastatin, pravastatin, simvastatin, fibrat ve kombine grupta sırasıyla 13 (% 19.4), 6 (% 46.2), 0, 3 (% 20), 6 (% 25) olguda mevcuttu. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktu ( $\chi^2=7.733$ , P =0.102). Miyalji görülen hastaların atorvastatin, pravastatin, simvastatin, fibrat ve kombine grup-

**Tablo 1:** Grupların başlangıç ortalama kan lipid düzeyleri ve aylara göre kan lipid profili düşme oranları (ortalama ve standart sapma)

Zaman (ay)	Atorvastatin		Pravastatin		Simvastatin		Fenofibrat		Kombinasyon	
		N		N		N		N		N
TK 0	239.5 ± 44.9	67	231.0 ± 34.9	13	223.9 ± 28.1	10	199.53 ± 35.0	15	258.3 ± 75.0	24
TK 03	-16.9 ± 19.2	67	-12.6 ± 15.4	12	-9.5 ± 12.3	10	-1.7 ± 22.2	14	-15.6 ± 15.4	24
TK 06	-18.2 ± 19.0	64	-3.3 ± 14.9	9	-10.2 ± 22.1	10	-5.1 ± 24.2	14	-15.9 ± 25.6	24
TK 012	-14.5 ± 3.4	46	-12.6 ± 15.6	4	-6.2 ± 20.2	6	1.0 ± 13.4	10	-13.3 ± 20.0	17
TG 0	208.6 ± 99.0	67	182.4 ± 95.7	13	212.6 ± 91.0	10	390 ± 198.3	15	364 ± 169.3	24
TG 03	-18.2 ± 49.5	67	-12.0 ± 28.2	12	-21.2 ± 26.0	10	-25.0 ± 58.7	14	-24.0 ± 31.2	23
TG 06	-15.8 ± 44.8	64	.1 ± 34.0	9	-22.6 ± 19.1	10	-38.1 ± 27.6	14	-31.1 ± 35.5	24
TG 012	-12.2 ± 44.5	45	-5.1 ± 25.6 <sup>a</sup>	4	-13.7 ± 18.9	6	-31.2 ± 33.2 <sup>a</sup>	10	-30.6 ± 31.7	17
LDL 0	153.6 ± 34.3	67	149.0 ± 35.5	13	140.4 ± 54.1	10	121.1 ± 38.9	15	152.4 ± 44.7	24
LDL 03	-21.1 ± 22.9 <sup>b</sup>	67	-7.9 ± 35.8	12	-11.2 ± 17.5	10	12.6 ± 28.4 <sup>b</sup>	13	-13.0 ± 15.9	24
LDL 06	-23.5 ± 26.0	63	-9.2 ± 18.1	9	-8.9 ± 31.3	10	14.0 ± 35.2	14	-13.2 ± 32.3	24
LDL 012	-17.8 ± 31.7	46	-15.2 ± 21.8	4	-6.8 ± 28.0	6	16.2 ± 16.2	10	-12.2 ± 31.3	17
HDL 0	46.1 ± 13.5	67	40.8 ± 7.0	13	39.6 ± 11.7	10	38.4 ± 6.9	15	40.1 ± 10.3	24
HDL03	1.6 ± 11.3	67	-2.7 ± 15.1	12	14.0 ± 43.0	10	5.9 ± 14.4	13	6.1 ± 12.1	24
HDL06	1.3 ± 14.4	64	-2.6 ± 11.2	9	16.8 ± 42.3	10	4.2 ± 21.5	14	1.5 ± 26.0	24
HDL012	1.2 ± 15.3	45	-9.8 ± 17.6	4	2.0 ± 29.0	6	-1.0 ± 13.5	10	-10.0 ± 42.4	17

**0:** Başlangıç ortalama kan lipid düzeyleri, **03:** 3. ayda başlangıca göre kan lipid profili düşürme oranı, **06:** 6. ayda başlangıca göre kan lipid profili düşürme oranı, **012:** 12. ayda başlangıca göre kan lipid profili düşürme oranı.

**a:** İkinci 6 ayda fenofibrat pravastatine oranla anlamlı bir şekilde trigliserid seviyesinde düşme göstermiştir.

**b:** Atorvastatin ilk üç ayda fenofibrata oranla LDL-K düzeyinde anlamlı düşme göstermiştir.

**Tablo 2:** Grupların başlangıç ortalama CK düzeyleri ve aylara göre CK düzeyi artış oranları (ortalama ve standart sapma)

Zaman (ay)	Atorvastatin		Pravastatin		Simvastatin		Fenofibrat		Kombinasyon	
		N		N		N		N		N
CK 0	102.2 ± 93.1	67	122.0 ± 52.3	13	75.5 ± 30.8	10	118.5 ± 44.1	15	104.5 ± 45.3	24
CK 03	9.6 ± 27.9 <sup>a</sup>	66	43.5 ± 90.1 <sup>a</sup>	12	7.3 ± 14.3	10	4.0 ± 24.5	13	13.0 ± 17.8	23
CK 06	12.4 ± 37.7 <sup>b</sup>	64	68.4 ± 146.1 <sup>b</sup>	9	29.3 ± 48.0	10	8.0 ± 35.7	14	28.3 ± 56.0	24
CK 012	30.3 ± 74.3	45	59.6 ± 140.3	4	22 ± 35.9	6	16.4 ± 65.2	10	22.1 ± 35.9	17

**0:** Başlangıç ortalama kan CK düzeyleri, **03:** 3. ayda başlangıca göre kan CK düzeyi artış oranı, **06:** 6. ayda başlangıca göre kan CK düzeyi artış oranı, **012:** 12. ayda başlangıca göre kan CK düzeyi artış oranı.

**a-b:** İlk 6 ayda pravastatin atorvastatine oranla anlamlı bir şekilde CK düzeylerinde yükselme göstermiştir.

ta sırasıyla 6 (% 46,5), 3 (% 50,0), 0, 1 (% 33,3), 3 (% 50,0)'ü ilaç kullanmak istemiyordu. Miyalji görülen tüm hastaların EMNG incelemesinde miyopatik potansiyeller gözlenmedi, sinir iletim değerleri normal bulundu.

Kullanılan ilaçlar arasında diğer lipid profilleri üzerine etkileri açısından ve yan etkileri açısından anlamlı bir fark yoktu (Tablo 1,2). Nörolojik yakınmaları çıkan ve kas enzimleri yükselen tüm hastalara yapılan EMNG sonuçları

normal olarak değerlendirildi.

## TARTIŞMA

Dislipidemi özellikle vasküler etyolojili nörolojik hastalıklar için önemli bir risk faktörüdür (7). Bu nedenle dislipidemi tedavisi ve tedavi komplikasyonları nörologlar tarafından da bilinmelidir. Çalışmamız bu görüş doğrultusunda planlanmıştır.

İnme, birçok toplumda ölüm ve sakatlığın başta gelen nedenlerinden biridir. Son zamanlarda, inme riskine kan kolesterol konsantrasyonlarının katkısını değerlendirmeyi amaçlayan yeni çalışmalar yapılmaktadır (8). Son yayınlarda, öncekilerin (8) aksine, lipid düzeylerini düşürmenin inme riskini % 30'a varan oranlarda azalttığı gösterilmektedir (9). Dislipidemi tedavisinde yeni ve etkili ilaçların çıkması da bu sonuçta etkili olabilir. Mekanizma büyük olasılıkla, intrakranial ve ekstrakranial karotis arter plak progresyonunda gerileme, plak stabilizasyonu ve KKH riskini azaltıp indirek olarak inme riskinde azalma şeklindedir (9). Crouse ve ark. (9) dislipidemi tedavisiyle primer önleme çalışmalarında inme riskinde % 11, sekonder önleme çalışmalarında ise % 30 oranında azalma sağlandığını saptamışlardır. 70 yaş üstü hastalar üzerinde yapılan pravastatinle ilgili PROSPER çalışmasında, inme oranlarında hiçbir azalma gözlenmemiştir. Ancak ASCOT verilerinin analizinde inmede 70 yaş üzeri ile 70 yaş altı hastalar arasında benzer bir azalma olduğu görülmüştür (% 31'e karşı % 24 azalma) (7). Simvastatin ile yapılan 4S çalışmasında inmede azalmanın yanı sıra geçici iskemik atak insidansında da azalma tespit edilmiştir (9,10).

Çalışmamızda 10 mg atorvastatin alan hasta grubunda kan lipid düzeylerinin ASCOT-LLA (7) çalışması ile benzer olduğu görüldü. Özellikle ilk üç ay içinde lipid seviyelerinde belirgin düzelme görüldü ve sonrasında plaseyo seyri izledi.

CARE ve LIPID çalışmasında 40 mg pravastatin ile çalışma yapılmış ve pravastatinin daha düşük dozunun etkisinin olup olmadığı sorgulanmıştır (11,12). Buna karşın çalışmamızda 10 mg gibi düşük doz pravastatin ile yukarıdaki çalışmalarda elde edilen değerlerin yaklaşık yarısı kadar bir azalma elde edildi.

Türk hastalarda 10 mg simvastatinle yapılan bir çalışmaya göre (13) çalışmamızda simvastatin kullanımı ile TK ve LDL-K'de daha az, TG'de daha fazla düşme olduğu görüldü.

Kayıkçıoğlu ve ark.nın çalışmasına (14) ben-

zer bir şekilde çalışmamızda fenofibratla özellikle TG seviyesinde belirgin düşme tespit edildi. Kombine tedavi alan grupta kan lipid düzeylerinde düzelme diğer gruplara oranla daha belirgindi.

Fenofibrat 6. aydan sonra pravastatine oranla anlamlı bir şekilde TG seviyesinde azalma sağladı ancak 6. aydan sonra örnek sayısındaki azalma nedeniyle bu konuda kesin yorum yapılamadı. Özellikle ilk 3 ayda atorvastatin fenofibrata oranla LDL-K değerlerinde anlamlı bir düşme sağladığı gözlemlendi. İlaç grupları arasında HDL-K değerlerini artırma yönünden anlamlı bir farklılık bulunmadı. Tüm ilaç gruplarında yaklaşık 3. aydan sonra kan lipid seviyelerinin stabil bir seyir izlediği gözlemlendi.

Antihiperlipidemik ilaçlar hem geniş doz aralıklarında hem de kombinasyon halinde kullanılabilir. Yüksek doz ve kombinasyon tedavisi literatürlerde bildirildiği gibi daha etkin olmasına karşın, ilaçların uzun süreli kullanımı, kullanım alanlarının genişlemesi yan etkilerinin de göz ardı edilmemesini gerektirmektedir. Bu ilaçlar CK, LDH, aspartat aminotransferaz enzimlerinde yükselme ve klinik olarak kas güçsüzlüğü ve ağrı yakınmalarına neden olabilir. Hastalarda en sık görülen şikayetler aşırı yorgunluk ve kas ağrısıdır. Proksimal veya diffüz kas ağrısı, kramp ve zayıflık statinler ile tedavi edilen hastaların % 1-5'inde vardır. Antidislipidemik ilaçlar histopatolojik olarak ise kalın miyozin flamanlarının selektif kaybının olduğu diffüz miyopati yapabilmektedir (15,16). CK, yan etkileri belirlemek için önemli bir parametre olmakla birlikte, nöromusküler hastalıklarda, im. enjeksiyonlarda, yoğun aktivitelerde, bazen de hiperCKemi diye isimlendirilen ve nedeni gösterilemeyen olgularda da yükseldiği için patolojik olarak yorumlarken dikkatli olunmalıdır. CK hastaların % 3-5'inde artmaktadır. İlaçın kesilmesi sonrasında CK genel olarak normal seviyelere dönmektedir (15,16). Ancak bazı çalışmalar, statinlerin geri çekilmesi sonrasında miyalji ve CK yükselmesinin ısrar ettiğine işaret etmektedir. Statin kullanımı ile

olan rabdomyoliz insidansı yaklaşık olarak % 0.04–0.2 dir (17). Çalışmamızda tüm gruplarda CK seviyelerinde % 4–68 oranında yükselme olmuştur. Bu yükselmelerin çoğunluğu hafif yükselme olup literatürlerde miyopatinin oluşabildiği belirtilen 3–10 kat yüksekliğe ulaşmamıştır. İlk 6 ayda pravastatin atorvastatine oranla CK seviyelerinde anlamlı artışa neden olmuştur. Birçok yayında hidrofilik yapısı nedeniyle diğer lipofilik ilaçlara göre yan etki profilinin düşük olduğu söylenen pravastatin, çalışmamızda CK seviyelerini diğerlerine göre daha fazla oranda arttırmıştır. Aynı zamanda, miyalji şikayeti de pravastatin alan hastalarda daha sık olarak gözlenmiş ancak istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır. Çalışmamızdaki olgularda CK yükselmesi ve hasta şikayeti/ klinik bulgu her zaman paralellik göstermemiştir. Literatürde de bu şekildedir (15).

Miyopati ve diğer nörolojik yan etkiler için kimin daha risk altında olduğunu belirleyecek özel bir test bulunmamaktadır. Bu yüzden kas ağrılarının ve kas güçsüzlüğü yakınmalarının yakından izlenmesi gereklidir. CK yüksekliği önemli olmakla birlikte her vaka için aynı derecede yükselmemektedir. Bu konudaki çalışmalarda genellikle nörolojik yan etkileri yüksek statin dozu ve kombinasyonlara bağlanmaktadır ve yüksek doz statinlerden

düşük doza geçince CK değerleri 4 hafta içinde normale dönmektedir. Bu nedenle doz yüksekliği ile miyopati çıkma ihtimalinin arttığı görüşüne katılmaktayız. Şikayetler mi yoksa CK yükselmesi mi daha öncü miyopati belirtisi olabilir tartışma konusudur. Biz her ikisinin de benzer olduğunu ve dikkatle izlenmesi gerektiği kanaatindeyiz. Çalışmamızda yüksek lipid değerlerinin düşük doz antihiperlipidemiklerle diyet desteği sağlandığında kontrol altına alınabildiğini gözlemledik.

Serebrovasküler hastalık yönünden risk faktörlerinin öneminin giderek artması, kan lipid seviyelerinin daha da aşağı çekilmesi gereğini düşündürmektedir. Ayrıca yeni çalışmalarda, dislipideminin Alzheimer hastalığı gelişimi riskiyle bağlantılı olduğu da gösterilmiştir. Bu çalışmaların verileri, kolesterol düşürücü tedavinin Alzheimer progresyonunu durdurabileceğini ya da geciktirebileceğini düşündürmektedir (18).

Sonuç olarak, primer koruma amacıyla uzun süreli kullanımı gündemde olan antihiperlipidemik ilaçlar; düşük dozlarda bile miyalji, kramp gibi kas bulgularına yol açabilmektedir. Halen devam etmekte olan çok merkezli çalışmalar sonuçlanıncaya kadar uzun süreli antihiperlipidemik ilaç tedavisinin yüksek risk taşıyan ve düzenli kontrol edilebilen hastalarda önerilmesinin uygun olduğu kanısındayız.

#### KAYNAKLAR

1. Kannel WB, Thom TJ. Incidence, prevalence and mortality of cardiovascular disease. In: Schland RC, Alexander WR(eds.). *Hurst's the Heart* (8 th ed.) London, Mc.Graw-Hill Inc 1994:185-97
2. Eren N, Erzen F. Koroner Kalp Hastalığında Risk Faktörü Olarak Dislipidemiler; Tedavide Yeni Prensipler. *MN Kardiyoloji* 1994; 1;86-94
3. Gök H. *Klinik Kardiyoloji*. İstanbul, Nobel Tıp Kitabevleri Ltd. Şti. 1996:97-107
4. The Expert Panel: Report of the National Cholesterol Education Program expert panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. *Arch Intern Med* 1998; 148: 36-39.
5. Bilheimer DW: Disorders of Lipid Metabolism. *Textbook of Internal Medicine*, Edited by, Kelley, WN, De Vita, VT Jr, Dupont, HL. Philadelphia: Lippincott 1989: 2258-69.
6. Sinzinger H. Statin-induced myositis migrans. *Wien Klin Wochenschr* 2002; 114:943-4
7. Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial—Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA): a multicentre randomised controlled trial *Lancet* 2003;361:1149-58.



8. Blood pressure, cholesterol, and stroke in eastern Asia. Eastern Stroke and Coronary Heart Disease Collaborative Research Group. *Lancet*. 1998;352:1801-7.
9. Crouse JR 3rd, Byington RP, Furberg CD. HMG-CoA reductase inhibitor therapy and stroke risk reduction: an analysis of clinical trials data. *Atherosclerosis* 1998;138:11-24.
10. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet* 1994;344:1383-9.
11. Plehn JF, Davis BR, Sacks FM, Rouleau JL, Pfeffer MA, Bernstein V, et al. Reduction of stroke incidence after myocardial infarction with pravastatin: the Cholesterol and Recurrent Events (CARE) Study. *Circulation* 1999;99:216-23.
12. Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels. The Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease (LIPID) Study Group. *N Engl J Med* 1998;339:1349-57.
13. Onat A, Tokgözoğlu L, Soydan İ, Sansoy V. Higher efficacy of 10 mg/day of simvastatin in Turkish patients with hyperlipidemia. *Türk Kardiyol Der* 2000;28:635-42.
14. Kayıkçıoğlu M, Can HL, Özerkan F, Kültürsay H. Tip 2 kombine hiperlipidemi olgularında fibrat tedavisinin lipid profili, C-Reaktif Protein ve fibrinojen düzeylerine etkisi. *Türk Kardiyol Der* 2002;30:88-92.
15. Lev EI, Tur-Kaspa I, Ashkenazy I, Reiner A, Faraggi D, Shemer J, et al. Distribution of serum creatine kinase activity in young healthy persons. *Clin Chim Acta* 1999;279:107-15.
16. Hodel C. Myopathy and rhabdomyolysis with lipid-lowering drugs. *Toxicol Lett* 2002;128:159-68.
17. Guis S, Mattei JP, Liote F. Drug-induced and toxic myopathies. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2003;17:877-907.
18. Simons M, Keller P, Dichgans J, Schulz JB. Cholesterol and Alzheimer's disease: is there a link? *Neurology* 2001;57:1089-93.



# ORTA KULAK CERRAHİSİNDE POSTOPERATİF BULANTI-KUSMANIN ÖNLENMESİNDE ONDANSETRON VE HALOPERİDOL'ÜN ETKİLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

Hale BORAZAN, Tuba Berra ERDEM, Ruhiye REİSLİ, Şeref OTELCİOĞLU

Selçuk Üniversitesi, Meram Tıp Fakültesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon A.D., KONYA

## ÖZET

**Amaç:** Bu çalışmada orta kulak cerrahisinde profilaktik uygulanan ondansetron ve haloperidol'ün postoperatif bulantı-kusma üzerine etkinliklerinin karşılaştırılması amaçlandı. **Gereç ve Yöntem:** Genel anestezi altında orta kulak cerrahisi geçirecek olan 40 hasta rastgele iki gruba ayrılıp, anestezi indüksiyonundan 5 dakika önce ya intravenöz (IV) 2 mg haloperidol (Grup I) ya da IV 4 mg ondansetron (Grup II) verildi. Anestezi indüksiyonunda standart genel anestezi uygulandı. Postoperatif dönemde ilk 24 saat içinde bulantı-kusma verbal deskriptif skala ile değerlendirildi. **Bulgular:** Bulantı-kusma skoru açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı ( $p>0.05$ ). Bulantı-kusma görülme sıklığı ve ek antiemetik gereksinimi her iki grupta da istatistiksel olarak anlamlı değildi ( $p>0.05$ ). Yan etki açısından da gruplar arasında fark yoktu ( $p>0.05$ ). **Sonuç:** Orta kulak cerrahisi geçirecek hastalarda postoperatif bulantı-kusmayı önlemede 2 mg haloperidol'ün, 4 mg ondansetron kadar etkili olduğu gösterilmiştir.

**Anahtar kelimeler:** Postoperatif bulantı-kusma (POBK), haloperidol, ondansetron, orta kulak cerrahisi  
Selçuk Tıp Derg 2007; 23: 25-30

## SUMMARY

### Comparison of the effects of ondansetron and haloperidol on postoperative nausea and vomiting in middle ear surgery

**Aim:** The aim of this study is to compare the prophylactic administration of ondansetron with haloperidol to determine its effects in reducing postoperative nausea and vomiting after middle ear surgery. **Material and Method:** Forty patients scheduled for middle ear surgery under general anesthesia were randomly allocated in two groups to receive either haloperidol IV 2 mg (Group I) or ondansetron IV 4 mg (Group II) 5 minutes before induction of anesthesia. Standart general anesthesia was applied. During postoperative 24 hours nausea-vomiting was evaluated by using verbal descriptive scala. **Results:** The nausea-vomiting score was not statistically different between the groups ( $p>0.05$ ). The incidence of nausea-vomiting and the need for rescue antiemetics were not statistically significant ( $p>0.05$ ). There was no difference of side effects between the groups ( $p>0.05$ ). **Conclusion:** It was concluded that haloperidol 2 mg is as effective as ondansetron 4 mg for the prevention of postoperative nausea and vomiting in patients undergoing middle ear surgery.

**Key words:** Postoperative nausea and vomiting (PONV), haloperidol, ondansetron, middle ear surgery

Haberleşme Adresi : Dr. Hale BORAZAN

Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon A.D. KONYA

e-posta: hborazan@hotmail.com

Geliş Tarihi: 28.06.2006

Yayına Kabul Tarihi: 19.10.2006

Postoperatif bulantı-kusma (POBK), anestezi sonrası ortaya çıkan en sık yan etkilerden biridir. Günümüzde antikolinergikler, antihistaminikler, dopamin reseptör antagonistleri ve 5HT3 reseptör antagonistleri gibi çok çeşitli antiemetikler kullanılmasına rağmen POBK halen önemli bir problem olma özelliğini korumaktadır. POBK'yu önlemede kullanılacak ajanların iyi tolere edilebilir ve yan etkilerinin düşük olması gerekmektedir (1).

Postoperatif bulantı-kusma (POBK) etiyojisi cinsiyet, obezite, ağrı, anestezi ajanları, operasyonun türü gibi birçok nedene bağlı olan, anestezi ve cerrahi sonrası oluşan önemli bir sorundur (1). POBK cerrahi prosedürlerin % 11-73'ünde görülen bir komplikasyondur (2). Obezite, preoperatif yüksek anksiyete, seyahat hastalığı öyküsü ve POBK öyküsü olması hastayı POBK açısından yüksek risk grubuna sokar (3-5). Belirli operasyon tipleri POBK ile belirgin olarak ilişkilidir. Bunlar arasında intraabdominal, major jinekolojik, ortopedik, kulak burun boğaz cerrahileri, göz cerrahileri ve laparoskopik operasyonlar sayılabilir (5,6).

Ondansetron, serotonin subtip 3 antagonistlerinden olup, profilaktik olarak uygulandığında POBK tedavisinde etkin olduğu bilinen bir ajandır (7). Haloperidol, butirofenon türevi bir ilaçtır. Dopamin D2 reseptör antagonisti olarak etki gösterir. Dopamin D2 reseptörleri ise kusma regülasyonunda önemli bir rolü olan area postrema'da bulunurlar. Bu nedenle butirofenonlar, fenotiazinler ve benzamidler gibi dopamin reseptör antagonistleri antiemetik olarak da kullanılırlar (8).

Bu çalışmada, geçmiş yıllarda bulantı-kusma tedavisi için kullanılmış olan haloperidol ile yeni jenerasyon bir ilaç olan ondansetronun POBK üzerine etkinliğinin karşılaştırılması amaçlandı.

## GEREÇ VE YÖNTEM

Fakülte etik kurul onayı ve hastaların yazılı onayını takiben Kulak Burun Boğaz Anabilim dalı tarafından orta kulak cerrahisi planlanan,

ASA II grubu 18-55 yaşları arasında olan 40 hasta çalışmaya dahil edildi. Olguların demografik verileri ve ASA dağılımları Tablo 1'de gösterildi. Cerrahiden önceki 24 saat içinde antiemetik ilaç alanlar, gebeler, emzirenler, epileptikler, antipsikotik tedavi alanlar, kardiyak problemi, diabeti, gecikmiş gastrik boşalma sorunu, daha önceki ameliyatlarında POBK öyküsü ve seyahat hastalığı olanlar çalışma dışı bırakıldı. Anestezi indüksiyonundan önce tüm hastalar 1,5 mg intravenöz (IV) midazolam ile premedike edildi. İndüksiyonda standart olarak 2 mg/kg propofol, 0,5 mg/kg atraküryum, 1 µg/kg fentanil uygulanıp, entübasyondan sonra % 50 O<sub>2</sub> + % 50 hava ile % 1-2 sevofluran ve 0.1 µg/kg/dk dozunda remifentanil infüzyonu ile idame sağlandı.

Çalışmaya alınan hastalar rastgele 20'şer kişilik 2 gruba ayrıldı. İndüksiyondan önce Grup I'e 2 mg IV haloperidol (Norodol®, 5 mg/ml ampul, Ali Raif ilaç sanayi A.Ş. İkitelli Organize San. Bölgesi, İkitelli/İstanbul), Grup II'ye 4 mg IV ondansetron (Zofran®, 4 mg/2 ml ampul, ADEKA İlaç ve Kimyasal Ürünler San. Ve Tic. A.Ş., Samsun) yapıldı. Postoperatif dönemde bulantı-kusma takibi bulantı-kusma görülen hasta sayısı, şiddeti, ek antiemetik dozu kaydedildi. Bulantı-kusma şiddeti dört aşamalı verbal deskriptif skala (VDS) (0-4 puan) ile belirlendi. 0 → hiç yok, 1 → hafif bulantı, 2 → orta derecede bulantı, 3 → sık kusma (4 kez), 4 → şiddetli kusma (sürekli kusma) (9). POBK'sı olan olgular bulantı-kusma şiddetine göre değerlendirilip, VDS'ye göre 2 ve üzerinde ise ek olarak IV metoklopramid uygulandı. Tüm olgular ekstrapiramidal semptomlar, sedasyon, hipotansiyon ve arit-

**Tablo 1.** Demografik veriler, ASA dağılımları (ort ± SS).

	GRUP I (n=20)	GRUP II (n=20)
Yaş (yıl)	38,75 ± 7,80	35,80 ± 13,60
Vücut Ağırlığı (kg)	69,50 ± 8,82	72,10 ± 6,39
ASA I/II	14/6	13/7
Cinsiyet (E/ K)	17/3	19/1

Veriler hasta sayısı (n) ve ortalamaya (± SD) göre belirtilmiştir.

mi gibi haloperidole bağlı olası yan etkiler açısından izlendi.

### İstatistiksel Analiz

İstatistiksel değerlendirmede SPSS 10,0 programı kullanıldı. Sonuçlar student t testi, Mann-Whitney U testi, ki-kare ve Fisher'in kesin ki-kare testi ile değerlendirildi ve  $p < 0.05$  anlamlı kabul edildi.

### SONUÇLAR

İki grup karşılaştırıldığında, anestezi süresi, cerrahi süre ve ekstübasyon süreleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ( $p > 0.05$ ) (Tablo 2). Bulantı-kusma skoru açısından iki grup arasında istatistiksel farklılık bulunmadı (Tablo 3). Her iki grupta da VDS=4 olan hasta yoktu. Grup I'de % 50, Grup II'de % 45 hastada bulantı-kusma görülmedi. Bulantı-kusma görülen hasta sayısında, istatistiksel anlamlılık yoktu. Ek antiemetik ihtiyacı olan hasta sayısı ve ek antiemetik miktarında da, istatistiksel olarak anlam yoktu ( $p > 0.05$ ) (Tablo 4).

Yan etkiler açısından karşılaştırıldığında ekstrapiramidal semptomlar ve aritmi olguların hiçbirinde görülmedi. Postoperatif dönemde Grup I'de 1 hastada baş dönmesi, 3 hastada sedasyon görülürken, istatistiksel olarak an-

**Tablo 2.** Olguların anestezi, cerrahi ve ekstübasyon süreleri (ort ± SS).

	GRUP I	GRUP II*
Anestezi süresi (dk)	139,72 ± 7,19	131,85 ± 9,88
Cerrahi süre (dk)	130,45 ± 9,07	124,35 ± 6,65
Ekstübasyon süresi (dk)	9,27 ± 2,12	7,50 ± 3,23

\* İki grup karşılaştırıldığında anlamlı fark bulunmamıştır ( $p > 0.05$ )

**Tablo 3.** Bulantı-kusma skorlaması [n (%)].

SKOR	GRUP I	GRUP II*
0	10 (% 50)	9 (% 45)
1	3 (% 15)	6 (% 30)
2	5 (% 25)	3 (% 15)
3	2 (% 10)	2 (% 10)
4	0 (% 0)	0 (% 0)

\* İki grup karşılaştırıldığında anlamlı fark bulunmamıştır ( $p > 0.05$ )

lamlı bulunmadı ( $p > 0.05$ ) (Tablo 5).

### TARTIŞMA

Orta kulak cerrahilerinde POBK yaklaşık % 50 oranında görülmektedir. Bu cerrahilerde POBK etiyojisi diğer cerrahi işlemlerle karşılaştırıldığında farklılık gösterir. Cerrahi işlemler vestibüler labirinti stimüle etmekte ve böylelikle kemoreseptör triger zone (KTZ) aktivasyonu olmakta ve bu da kusma merkezi olarak bilinen parviselüler retiküler formasyonu aktive etmektedir. Bu hastalarda kusmayı kontrol etmek için ondansetronun mekanizmasının daha uygun olduğu gösterilmiştir. KTZ'deki area postrema yüksek konsantrasyonda 5HT<sub>3</sub> reseptörleri vardır. Orta kulak cerrahisinde KTZ'nun stimülasyonundan önce santral 5HT<sub>3</sub> reseptörlerin bloke edilmesi POBK insidansını azaltır (10-12).

Butirofenon grubu ilaçlardan biri olan haloperidol, ilk kez 1957 yılında major trankilizan ve nöroleptik olarak kullanılmıştır (13). Daha çok psikotik bozuklukların tedavisinde kullanılmış, bulantı-kusma ve deliryum tedavisinde de endikasyonunun olduğu bulununca palyatif tedavide yerini almıştır (14). Oral, int-

**Tablo 4.** Bulantı-kusma görülen hasta sayısı ve antiemetik gereksinim miktarı [ort (%)].

	GRUP I	GRUP II*
Bulantı yok	10 (% 50)	9 (% 45)
Bulantı görülme sıklığı	3 (% 15)	6 (% 30)
Kusma görülme sıklığı	7 (% 35)	5 (% 20)
Ek antiemetik miktarı(%)	7,00	9,00
Ek antiemetik yapılan hasta sayısı	10 (% 50)	11 (% 55)

\* İki grup karşılaştırıldığında anlamlı fark bulunmamıştır ( $p > 0.05$ )

**Tablo 5.** Yan Etkiler [n (%)].

	GRUP I	GRUP II*
Bulantı	3 (% 15)	5 (% 25)
Kusma	7 (% 35)	6 (% 30)
Hipotansiyon	0	0
Sedasyon	3 (% 15)	0
Baş dönmesi	1 (% 5)	0
Ekstrapiramidal semptomlar	0	0

\* İki grup karşılaştırıldığında anlamlı fark bulunmamıştır ( $p > 0.05$ )

ramusküler (IM), IV ve subkütan yolla kullanılmış olan bu ajanın farmakolojik yapısı karmaşıktır. Yan etkisi verilmiş yerine ve kişisel özelliklere göre değişmektedir. Ana endikasyonu psikiyatrik bozukluklar olsa da palyatif tedavideki endikasyonu bulantı-kusma tedavisidir. Kusma ile ilgili merkezler olan KTZ ve kusma merkezinde birçok nörotransmitter (en çok dopamin, GABA, serotonin) bulunmakta ve haloperidol, dopamin D<sub>2</sub> ve diğer reseptör antagonistleri gibi davranarak bulantı-kusmayı azaltmaktadır (13).

Literatürde, POBK için ondansetron temel dozunun 4 mg olduğu, seyahat hastalığı ve daha önceki operasyonlarında POBK öyküsü gibi yüksek riskli hastalarda 8 mg kullanılabilirliği bildirilmiştir (15,16). Kathirvel ve ark. (17) da nöroşirürjik cerrahide IV 4 mg ondansetronun yan etki oluşturmadan etkin bir şekilde POBK'yı azalttığını göstermişler ve önerilen dozun 4 mg olduğunu belirtmişlerdir. Bizim çalışmamızda da seyahat hastalığı ve daha önceki operasyonlarında POBK öyküsü gibi yüksek riskli hastalar çalışmaya alınmadığı için 4 mg IV ondansetron kullanıldı. Dundee ve ark. (18) çalışmalarında, ondansetronun bulantıdan ziyade kusmayı önlemede daha etkin olduğunu bildirmişlerdir. Çalışmamızda, ondansetron grubunda bulantı insidansı % 30 iken, kusma insidansının % 20 olması da bu sonucu desteklemektedir. POBK tedavisinde kullanılan droperidol ve metoklopramidin ekstrapiramidal semptomlara (EPS) neden olduğu bilinmektedir (19). Droperidol ile karşılaştırıldığında ondansetronun bu tür yan etki profili yoktur. Orta kulak cerrahisinde labirintin etkilenmesine bağlı oluşan POBK'da fazla etkili olmayacağı belirtilmişse de Jelish ve ark (11) çalışmalarında orta kulak cerrahisi geçirecek olgularda ondansetron ve droperidol vermişler, droperidolün ondansetron kadar etkili olduğunu göstermişlerdir. Haloperidolün de, düşük dozlarda etkili olacağı özellikle 1-2 mg dozlarındaki kullanımının diğer antiemetiklerle kıyaslanacak kadar POBK'yı azalttığı ve bu dozlarda güçlü antiemetik özelliği olduğu bildirilmiştir (20,21). Haloperidol yüksek dozlarda

(antipsikotik tedavi dozları) kullanıldığında aritmi yapabilmekteyken, 1-2 mg gibi düşük dozlarında herhangi bir yan etkiye rastlanmamıştır. 1397 hastanın dahil edildiği bir meta analizde farklı dozlarda (0,25-5 mg) haloperidol verilmiş ve herhangi bir kardiyak yan etkiye rastlanmamıştır (20). Butirofenonların EPS'lar ve sedasyon gibi bazı nörolojik yan etkiler yaptığı bilinmekle birlikte 5 mg IV haloperidol verilen her 4 hastadan 1'inde sedasyon olmuş ve bu nedenle 5 mg'ın POBK tedavisi için yüksek bir doz olduğu belirtilmiştir (20). Vella-Bricant ve Macleod (13), haloperidolün sedatif bir ajan olmadığını, aksine eski yıllarda sitimulan bir trankilizan olarak kullanıldığını bildirmişlerdir. Çalışmamızda, haloperidol grubunda sadece 3 hastada sedasyon gelişmesi, bu sonucu doğrulamaktadır. Yine 806 hastada yapılan bir diğer çalışmada, 0,25-5 mg haloperidol verilenlerden sadece birinde EPS görülmüş, fakat bunun metoklopramid ve proklorperazinde de olduğu saptanmıştır. Çalışmamızda, haloperidol grubunda EPS'lara rastlanmamasını kullandığımız dozun düşük olmasına bağlamaktayız. Büttner ve ark. (20), haloperidolün droperidol yerine kullanılacak en uygun alternatif ajan olduğunu ve 5HT<sub>3</sub> reseptör antagonistlerine de alternatif olarak kullanılabilirliğini, ancak henüz böyle bir çalışmanın yapılmadığını bildirmişlerdir. Çalışmamızda, bu karşılaştırma yapılmış ve aralarında antiemetik özellikleri açısından herhangi bir farklılık bulunmamıştır. Literatürde sadece bir çalışmada, haloperidol ve ondansetron kanser vakalarında kombine kullanılmış ve inatçı kusmayı önlediği belirtilmiştir (13). Yine opioidlerin indüklediği bulantı-kusma tedavisinde de etkili olduğu gösterilmiştir. Parlow ve ark. (22) lokal anestezi ve morfin ile spinal anestezi uygulamışlar ve 1-2 mg haloperidolü profilaktik olarak vermişler ve bulantı-kusmayı azalttığını bildirmişlerdir. Vella-Bricant ve Macleod (13) ise haloperidolün antiemetik dozunun oral ve IV 1,5-3 mg olduğunu ifade etmişlerdir. Yan etki olarak EPS, tardif diskinezi, QT uzaması yapabilmekte ve IV yoldan verildiğinde nörolojik, kardiyak, solunumsal, renal ve hepatik herhangi bir yan etki oluşturmadığı, bu

nedenle IV dozların 24 saatte 240 mg'a kadar çıkabileceği sonucuna varılmıştır (23). Haloperidolün, her ne kadar EPS'lara yol açtığı bilinse de yapılan çalışmalar bunun nadir olduğunu göstermiştir. Özellikle düşük dozlarda, IV yoldan verildiğinde ve benzodiazepinlerle kombine edildiğinde EPS'ların hemen hemen hiç görülmediği bildirilmiştir. Bu koruyucu etki de, akut distonik reaksiyonların tedavisinde etkin bir şekilde kullanılan benzodiazepinlerin etki mekanizmasına bağlı olabi-

leceği şeklinde açıklanmıştır (13). Çalışmamızda, EPS ortaya çıkmamasını haloperidolü düşük dozda kullanmamıza ve öncesinde midazolam vermemize bağlamaktayız.

Sonuç olarak parenteral verilen düşük doz haloperidolün etkin, güvenli, ucuz bir antiemetik olduğunu ve yan etki insidansının tahmin edildiği kadar yüksek olmaması nedeniyle POBK tedavisinde güvenle kullanılabilirliği kanısındayız.

#### KAYNAKLAR

1. Cohen MM, Duncan PG, De Boer DP, Tweed WA. The postoperatif interview: assesing risk factors for nausea and vomiting. *Anesth Analg* 1994; 78:7-16.
2. April MM, Callan ND, Nowak DM, et al. The effect of intravenous dexamethasone in pediatric adenotonsillectomy. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1996; 122:117-20.
3. Gora-Harper ML, Balmer C, Castellano FC. ASHP therapeutic guidelines on the pharmacologic management of nausea and vomiting in adult and pediatric patients receiving chemotherapy or radiation therapy or undergoing surgery. *Am J Health-Sys Pharmacy* 1999; 56:729-64.
4. Kamath B, Curron J, Hawkey C, et al. Anesthesia, movement and emesis. *Br J Anaesth* 1990; 64:728-30.
5. Kapur PA. The big "little problem". *Anesth Analg* 1991; 73:243-5.
6. Hirsch J. Impact of postoperative nausea and vomiting in the surgical setting. *Anaesthesia* 1994; 49:30-3.
7. Sadhasivam S, Saxena A, Kathirvel S, Kannan TR, Trikha A. The safety and efficacy of prophylactic ondansetron in patients undergoing modified radical mastectomy. *Anesth Analg* 1999; 89: 1340-5.
8. Yoshikawa T, Yoshida N, Oka M. The broad-spectrum antiemetic activity of AS-8112, a novel dopamine D<sub>2</sub>, D<sub>3</sub> and 5HT<sub>3</sub> receptors antagonist. *Br J Pharmacol* 2001; 133:253-60.
9. Watcha MF, White PF. Postoperative nausea and vomiting: its etiology, treatment and prevention. *Anesthesiology* 1992; 77:162-84.
10. Honkavaara P. Effect of ondansetron on nausea and vomiting after middle ear surgery during general anesthesia. *Br J Anaesth* 1995; 76:316-8.
11. Jellish WS, Thalji Z, Fluter E, Leonetti JP. Ondansetron versus Droperidol or Placebo When Given Prophylactically for the Prevention of Postoperative Nausea and Vomiting in Patients Undergoing Middle Ear Procedures. *J Clin Anesth.* 1997; 9:451-6.
12. Khalil S, Philbrook L, Rabb M, Wells L, Aves T, Villanueva G, et al. Ondansetron/Promethazine Combination or Promethazine Alone Reduces Nausea and Vomiting After Middle Ear Surgery. *J Clin Anesth* 1999; 11:596-600.
13. Vella-Bricant J, Macleod S. Haloperidol in palliative care. *Palliative Medicine* 2004; 18:195-201.
14. Dickerson D. The 20 essential drugs in palliative care. *Eur J Palliat Care* 1999; 6:130-5.
15. Pearman MH. Single dose intravenous ondansetron in the prevention of postoperative nausea and vomiting. *Anaesthesia* 1994; 49:11-5.
16. Figueredo ED, Canosa LG. Ondansetron in the Prophylaxis of Postoperative Vomiting: A Meta-analysis. *J Clin Anesth* 1998; 10:211-21.
17. Kathirvel S, Dash HH, Bhatia A, Subramaniam B, Prakash A, Shenoy S. Effect of Prophylactic Ondansetron on Postoperative Nausea and Vomiting After Elective Craniotomy. *J Neurosurg Anesth* 2001; 13:207-12.
18. Dundee JW; McMillan CM. Antiemetic and antinauseant effect of ondansetron? *Anesth Analg* 1992; 74:467-77.

19. Melnick B, Sawyer R, Karambelkar D, Phitayakorn P, Uy NT. Delayed side effects of droperidol after ambulatory general anesthesia. *Anesth Analg* 1989; 69:748-51.
20. Büttner M, Walder B, Elm EV, Tramer MR. Is Low-dose Haloperidol a Useful Antiemetic?. *Anesthesiology* 2004; 101:1454-63.
21. Wisely NA, Shipton EA. Long QT syndrome and anaesthesia. *Eur J Anaesth* 2002; 19:853-9.
22. Parlow JL, Costache I, Avery N, Turner K. Single-dose Haloperidol for the Prophylaxis of Postoperative Nausea and Vomiting After Intrathecal Morphine. *Anesth Analg* 2004; 98:1072-6.
23. Van Putten T, Marder SR, Mintz J, Poland E. Haloperidol plasma levels and clinical response: a therapeutic window relationship. *Am J Psychiatry* 1992; 149:500-5.



# HEMODİYALİZ HASTALARINDA NÖROLOJİK KOMPLİKASYONLAR

Ebru Apaydın DOĞAN, Osman Serhat TOKGÖZ, Orhan DEMİR

Selçuk Üniversitesi, Meram Tıp Fakültesi, Nöroloji ABD, KONYA

## ÖZET

**Amaç:** Hemodiyalize bağlı nörovasküler komplikasyonların ve tedavi yaklaşımlarının literatürler yardımıyla irdelenmesi. **Olgu Sunumu:** Hemodiyaliz tedavisi alan ve kliniğimize intraserebral hematom nedeniyle yatırılan 19 yaşında erkek hasta tartışıldı. **Sonuç:** Hemodiyaliz hastalarında nörovasküler komplikasyonlar mortalite ve morbiditenin önde gelen nedenlerindedir. Kontrolsüz hipertansiyon ve üremiye bağlı nörovasküler komplikasyonların önlenmesi için, bu hastaların nöroloji ve nefroloji uzmanlarının ortak takibinde olması gereklidir.

**Anahtar kelimeler:** Hemodiyaliz, intraserebral hematom, nörovasküler komplikasyon

Selçuk Tıp Derg 2007; 23: 31-34

## SUMMARY

### Neurological complications in hemodialysis patients

**Aim:** To highlight the neurovascular complications of hemodialysis and discuss the therapeutic approaches with the relevant literature. **Case Report:** A 19- year old man on maintenance hemodialysis who admitted to our clinic with intracerebral hematoma is discussed. **Conclusion:** Neurovascular complications are being recognised as the major causes of mortality and morbidity in hemodialysis patients. Prevention of neurovascular complications of uremia and accelerated hypertension requires the cooperation of both the neurologists and nephrologists.

**Key words:** Hemodialysis, intracerebral hematoma, neurovascular complication

Diyaliz hastalarında nörolojik komplikasyonların görülme sıklığı ile ilgili net rakamsal bilgiler bulunmamaktadır. Ancak bu hastalarda ender olmayarak ciddi nörolojik komplikasyonlar gelişebilmektedir.

Yazımızda, diyaliz hastalarında serebrovasküler olay ve tedavi yaklaşımlarını içeren literatürler derlenmiş ve bir vaka takdimi yapılmıştır.

## OLGU

Ondokuz yaşında, sağ el baskınlığı olan erkek hasta, acil servise baş ağrısını takiben gelişen ani bilinç bulanıklığı ve fokal başlangıçlı, sekonder jeneralize olan nöbet nedeniyle getirildi.

Yapılan nörolojik muayenesinde hastanın

Haberleşme Adresi : **Dr. Ebru Apaydın DOĞAN**

Meram Tıp Fakültesi Nöroloji ABD, KONYA

e-posta: **eapaydindogan@yahoo.com**

Geliş Tarihi: **27.07.2006**

Yayına Kabul Tarihi: **07.12.2006**

kan basıncı 220/110 mmHg, bilinci uykuya meyilli idi, yer, kişi ve zaman oryantasyonu bozdu, ense sertliği dışında nörolojik muayene bulgusu saptanmadı.

Anamnezinden, hastanın 2003 yılından beri piyelonefrite bağlı kronik böbrek yetersizliği nedeniyle takipte olduğu ve son 1 yıldır haftada 3 gün hemodiyalize alındığı öğrenildi. Hastanın bu kliniği ise son diyalizden yaklaşık olarak 12 saat sonra gelişmişti.

Rutin kan analizlerinde kreatinin: 7.1 mg/dL, kan üre düzeyi: 110 mg/dL, elektrolit değerleri ve lipid profili normal sınırlarda, hemogramda ılımlı lökositoz dışındaki tüm parametreler normal olarak bulundu. Kanama diyatezini düşündürecek bulgusu olmayan hastanın PT, PTT ve INR değerleri sırasıyla 27.0 sn, 14.5 sn ve 0.9 olarak saptandı, hastanın trombosit sayısı normaldi (187.000/mm<sup>3</sup>).

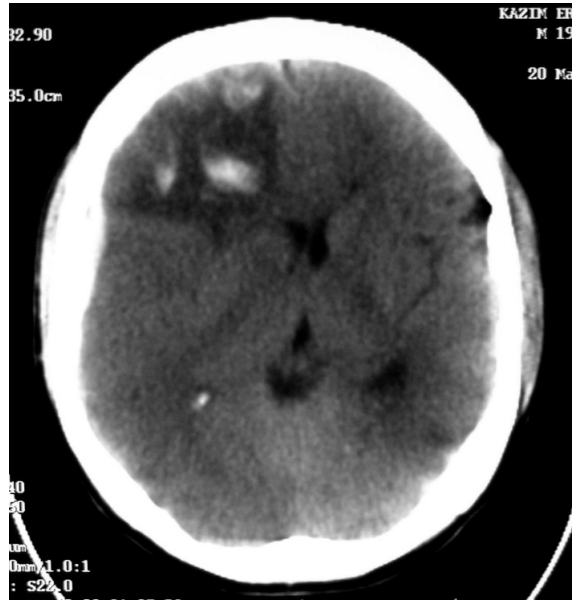
Yakınlarından alınan anamneze göre hasta, olay öncesinde düzensiz olarak kalsiyum kanal blokörü grubundan bir antihipertansif kullanmakta ancak antiagregan veya antikoagülan tedavi almamaktaydı.

Acil serviste bilgisayarlı beyin tomografisi (BBT) çekilen hastada sağ frontotemporal bölgede subaraknoid mesafeye açılan geniş hematom saptandı (Şekil 1). Nöroşirurji tarafından da değerlendirilen hastaya manyetik rezonans anjiyografi çekildi, anevrizma saptanmadı. Acil nöroşirurjikal girişim düşünülmeyen hasta kliniğimiz yoğun bakım ünitesine yatırıldı. Hastanın yoğun bakım ünitemizde takipte iken yaklaşık 10 dakika süren, sol kol fokal başlangıçlı sekonder jeneralize olan nöbeti oldu. Status epileptikus tanısı ile, kardiyak monitorizasyon eşliğinde 15 mg/kg dozunda fenitoin infüzyonu ve hiperventilasyon yapıldı.

Ortalama kan basıncı 200 mmHg düzeyinde olan hastaya, kan basıncının kontrollü olarak düşürülmesi amacıyla 0.25 mcg/kg/dakika dozunda nitroprussit tedavisi başlandı ve ortalama kan basıncı değerlerinin 120 mmHg düzeyinde olması sağlandı.

Ancak ilk 1 saatlik zaman diliminde hastanın

kliniğinde belirgin gerileme oldu, spontan solunumu duran hasta entübe edildi. Hastaya kontrol BBT çekildi, hematoma sahasında genişleme olduğu saptandı (Resim 2), cerrahi girişim açısından hasta nöroşirurji tarafından tekrar değerlendirildi ancak cerrahi planlanmadı. Hastanın ikinci saat muayenesinde



Şekil 1. Sağ frontotemporal bölgede subaraknoid mesafeye açılan geniş hematom



Şekil 2. 1 saat sonra çekilen kontrol BBT'de hematoma sahasında genişleme

bilinci kapalı, ense sertliği mevcut, pupiller bilateral dilate, direkt ve indirekt ışık refleksleri, siliyospinal, okulosefalik ve okulovestibuler refleksleri alınamamaktaydı. Hasta takibinin yedinci gününde kaybedildi.

## TARTIŞMA

Hemodiyalize bağımlı hastaların sayısı her geçen gün artmaktadır. Artan hasta sayısı ile birlikte, hemodiyalize bağlı komplikasyonların görülme insidansı da artmaktadır. Bu komplikasyonların başında, üremiye ikincil nöropati, Wernike ensefalopatisi, diyaliz demansı, kronik enfeksiyonlar ve daha çok koagülasyon sistemindeki anormalliklere bağlı olarak ortaya çıkan periferik ve santral trombotik olaylar sayılabilir (1).

Hemodiyaliz hastalarındaki serebrovasküler olayların hemoraji veya enfarkt olması ile ilgili bilgiler farklılık göstermekle beraber, birçok yayında iskemik inmenin hemorajik inmeye oranla daha sık olduğu vurgulanmaktadır (2).

Bu konuda yapılan bir çalışmada, daha önce inme öyküsü olmayan 57 hemodiyaliz hastası çalışmaya alınmış ve tüm hastalara T2 ağırlıklı gradiyent eko manyetik rezonans (MR) çekilmiştir. Hemodiyaliz hastalarının MR'lerinde, çok sayıda mikrokanamaların olduğu saptanmıştır. Bu sonuçtan yola çıkarak, hemodiyaliz hastalarında normal popülasyona oranla intraserebral kanama gelişme riskinin daha yüksek olduğuna değinilmiştir (3). Bu nedenle, hemodiyaliz hastalarında tromboza olan eğilimin ortadan kaldırılması amacıyla kullanılan antikoagülan veya antiagregan tedavinin kontrollü yapılması ve yakın klinik takipler önerilmektedir. Uygunsuz ve aşırı anti-koagülasyon, kontrolsüz hipertansiyonla birleştiğinde intraserebral kanama ve buna bağlı mortalite kaçınılmaz olabilecektir.

İntraserebral hemorajiye yol açabileceği ileri sürülen bir diğer etken ise üremiye bağlı trombosit disfonksiyonudur (4).

Trombozun önlenmesi amacıyla, hemodiyaliz esnasında kullanılan heparinin ise trombozu önlemede yeterli olamayabileceği, çünkü

aterosklerozun renal yetmezliğe bağlı farklı mekanizmalar nedeniyle ortaya çıktığı öne sürülmektedir (1,5).

Yakın zamanda yapılan ve diyaliz hastalarında tromboza eğilimin incelendiği bir çalışmada, yıllık ortalama % 4-12 oranında arteriyel tromboembolizm riski olduğu ortaya konmuştur (6). Bu hastalarda tromboza eğilimin nedenleri olarak koagülasyon aktivasyonunun duyarlı göstergeleri olan protrombin 1, protrombin 2, trombin, antitrombin komplekslerindeki belirgin artış ve protein C, S, antitrombin 3, D-dimer ile fibrinojen düzeylerindeki farklılıklar gösterilmektedir (1). Bu çalışma, hemodiyaliz hastalarında iskemik inme görülme oranının daha yüksek olduğunu ve iskeminin daha çok vertebrobaziler arter sulama alanı yerleşimli olduğunu göstermektedir (7). Bu fikri destekleyen başka bir çalışmada, diyaliz süresince hastaların kan basınçları ve transkraniyal doppler yardımıyla ise orta serebral arter (OSA) kan akım hızı ölçülmüştür. Diyalizin devam ettiği sürece, OSA'da kan akımının devamlı olarak düşük kaldığı görülmüştür. Bu hastalarda bölgesel hipoperfüzyonun, serebrovasküler olay sıklığını arttırdığı gösterilmiştir (8).

Hemodiyaliz hastalarında bir diğer sık görülen, ciddi kardiyovasküler ve serebral patolojilere yol açan durum ise hipertansiyondur. Hemodiyaliz hastalarında hipertansiyon görülme oranının yaklaşık %60-90 olduğu bildirilmektedir. Bu durum özellikle hemodiyalizin uzun zamandır yapıldığı hastalarda daha ciddi sorunlara yol açmaktadır. Hipertansiyonun etyolojisinde artmış ekstrasellüler volüm ek olarak artmış renin, sempatik sistemin hiperaktivitesi ve endotelial disfonksiyon suçlanmaktadır. Kan basıncı kontrolü, özellikle hemodiyaliz hastalarında önemli bir sorundur (9).

Hemodiyalize bağlı sık görülen bir diğer nörolojik komplikasyon ise subdural hematomdur. Subdural hematom, ensefalopatiye benzer kliniği nedeniyle bazen tanıda zorlanılabilen bir durumdur. Diyaliz sonrasında gelişen ensefalopati tablosunda, öyküde travma ol-

masa da ayırıcı tanılar arasında subdural hematoma mutlaka yer verilmelidir.

Diyaliz esnasında meydana gelebilen anlık kan basıncı değişiklikleri bu grup hastalardaki nörolojik komplikasyonlardan sorumlu bir diğer etkidir. Diyaliz öncesinde, diyaliz sırasında ve sonrasında tansiyon takiplerinin sık yapılması ve reaktif hipertansiyondan hastanın korunması gerekmektedir. Hemodiyaliz hastalarındaki kan basıncının düzenlenmesi ile ilgili yapılan çalışmalarda, sistolik 110, diyastolik 75 mmHg kan basıncının hedef alınması ve reaktif hipertansiyon ile ilişkili serebrovasküler olayların önlenmesi için sistolik kan basıncının 109 mmHg altına düşürülmesi önerilmektedir (1-7).

Tüm bunlara ek olarak, hastaların sedanter yaşamlarının da nörovasküler komplikasyon-

ları arttırabileceği, bu nedenle sedanter yaşamdan uzak durulması önerilmektedir.

### Sonuç

Renal yetmezlik nedeniyle takip edilen diyaliz hastalarında serebrovasküler olay sıklığı normal popülasyondan daha sıktır. Farklı etiyo-ji ve farklı hedefleri olması nedeniyle bu grup hastalarda kan basıncı değerlerine özel önem verilmeli, kan basıncı için 110/75 mmHg değerleri hedef alınmalıdır. Diyaliz sonrası gelişen bilinç değişikliklerinde, ayırıcı tanılar arasında üremiye bağlı kanama diyeti de göz önünde bulundurularak subdural, subaraknoid veya lobar hematoma ile iskemik serebrovasküler olaylar da düşünülmeli ve hastalar nefroloji uzmanları ile ortak olarak takip edilmelidir.

### KAYNAKLAR

1. Lo DS, Rabbat CG, Clase CM. Thromboembolism and anticoagulant management in hemodialysis patients: A practical guide to clinical management. *Thromb Res* 2006;118:385-95.
2. Wiesholzer M, Harm F, Tomasec G, Barbieri G, Putz D, Balcke P. Incidence of stroke among chronic hemodialysis patients with nonrheumatic atrial fibrillation. *Am J Nephrol* 2001;21:35-9.
3. Yokoyama S, Hirano H, Uomizo K, Kajiya Y, Tajitsu K, Kusumoto K. High incidence of microbleeds in hemodialysis patients detected by T2\*-weighted gradient-echo magnetic resonance imaging. *Neuro Med Chir* 2005;45:556-60.
4. Warrell RPJ, Hultin MB, Collier BS. Increased factor VIII/ von Willebrand factor antigen and von Willebrand factor activity in renal failure. *Am. J Medicine* 1979;66:226-8
5. Von Kaulla KN, Von Kaulla E, Wasantapruk S, Marchioro TL, Starzl TE. Blood coagulation in uremic patients before and after hemodialysis and transplantation of the kidney. *Arch Surg* 1966;92:184-91.
6. Vazquez E, Sanchez- Perales C, Borrego F, Garcia-Cortes C, Lozano C, Guzman M, et al. Influence of atrial fibrillation on the morbidity-mortality of patients on hemodialysis. *Am Heart J*, 2000; 140: 886-90
7. Toyoda K, Fujii K, Fujimi S. Stroke in patients on maintenance hemodialysis: a 22-year single-center study. *Am J Kidney Dis* 2005;45:1058-66.
8. Stefanidis I, Bach R, Mertens PR, Liakopoulos V, Liapi G, Mann H, Heintz P. Influence of hemodialysis on the mean blood flow velocity in the middle cerebral artery. *Clin Nephrol*. 2005;64:129-37.
9. Saad E, Charra B, Raj DS. Hypertension control with daily dialysis. *Semin Dial* 2004;17:295-8.

# PİLOMATRIKS KARSİNOMA

Yaşar ÜNLÜ<sup>1</sup>, Pınar KARABAĞLI<sup>1</sup>, Hüseyin KILIÇ<sup>1</sup>, Ceyhan UĞURLUOĞLU<sup>2</sup>

<sup>1</sup>S.B. Konya Eğitim ve Araştırma Hastanesi Patoloji Uzmanı

<sup>2</sup>S. B. Numune Hastanesi Patoloji Uzmanı, KONYA

## ÖZET

**Amaç:** Pilomatriks karsinoma tanısı konulan bir olgunun, nadir görülmesi nedeniyle tartışılması amaçlandı. **Olgu Sunumu:** 50 yaşında erkek hastada, sol ön kolunda yerleşim gösteren pilomatriks karsinoma olgusunu sunduk. Hasta hikayesinde lezyonun bir yıl önce geliştiği, ilk 6 aydan sonra boyutlarının hızla arttığı bildirildi. Pilomatriks karsinoma tanısı başlıca histopatolojik olarak verilir. Tümör, sıklıkla atipik mitozis gösteren, nükleolusları belirgin pleomorfik hücrelerden oluşmakta ve santralde keratotik materyal, gölge hücreleri, ve nekroz alanları ile karakterizeydi. Damar veya sinir infiltrasyonunu görülmedi. Hasta 22 aydır lezyondan arınmış olarak izlenmektedir. **Sonuç:** Pilomatriks karsinoma düşük dereceli bir tümör olup, pilomatriksoma ve tiplerinden ayırımı yapılmalıdır. Klinisyenler ve patologların uzak metastaz potansiyeli yönünden, bu olgulara dikkatli yaklaşımı gerekmektedir.

Literatürü gözden geçirerek olgunun diğer deri tümörleri ile ayırıcı tanısını tartıştık.

**Anahtar kelimeler:** Pilomatriks karsinoma, malign pilomatrisoma, pilomatrisoma, varyant

Selçuk Tıp Derg 2007; 23: 35-37

## SUMMARY

### Pilomatrix carcinoma

**Aim:** It was aimed to discuss a rare case which was diagnosed as pilomatrix carcinoma. **Case Report:** We report the case of a 50-year-old man with a pilomatrix carcinoma in his left forearm. In his history the patient announced that the lesion had developed one year ago, and its size had expanded rapidly after the first six-month period. Diagnosis of malignant pilomatricoma is essentially histopathological. The tumor was composed of pleomorphic basaloid cells with prominent nucleoli and frequent atypical mitoses accompanied by central areas with keratotic materials, shadow cells, and foci of necrosis. Vascular or perineural infiltration was not observed. The patient remained disease-free at the 22 months follow-up. **Conclusion:** Pilomatrix carcinoma is a neoplasm of low-grade malignancy that should be distinguished from the conventional pilomatrixoma and its variants. Clinicians and pathologists should be aware of the occurrence of pilomatrix carcinoma because of its potential for distant metastases. We reviewed the literature and comment on the histopathologic differences from other cutaneous tumors.

**Key words:** Pilomatrix carcinoma, malignant pilomatricoma, pilomatricoma, variant

Haberleşme Adresi : Dr. Yaşar ÜNLÜ

S.B. Konya Eğitim ve Araştırma Hastanesi Meram/KONYA

e-posta: yasarunlu66@hotmail.com

Geliş Tarihi: 12.10.2006

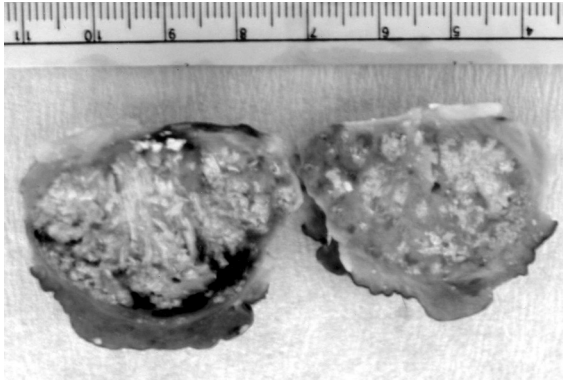
Yayına Kabul Tarihi: 07.12.2006

Pilomatriks karsinoma nadir görülen, deri yerleşimli bir deri eki tümörü olup, pilomatriksomanın malign varyantıdır. İlk defa 1980 yılında tanımlanmıştır (1- 3). Her yaş grubunda görülebilir de, sıklıkla orta ve ileri yaşlardaki kişilerin hastalığıdır (3- 5). Cinsiyete göre görülme sıklığı araştırmalarda farklılıklar göstermektedir (3, 5, 6, 7). Genellikle asemptomatik, düzensiz sınırlı, dermal veya subkutan kitle şeklinde karşımıza çıkan olgular, en sık baş, boyun ve sırtta lokalize olurlar (3, 6). Çapları 0.6 cm- 10 cm (ortalama 3.5 cm) arasında değişebilmektedir (3, 5, 6). Pilomatriks karsinomalar histolojik olarak benign formlarına benzemekle birlikte, sınırlarının düzensizliği, arada atipik formları da içeren artmış mitotik aktivite ve geniş nekroz alanları ile karakterizedir (8, 9). Bu tümörler düşük gradeli olmakla birlikte, lokal agresiflik ve metastaz yapabileme potansiyeli gösterirler (1, 3, 5). Na-

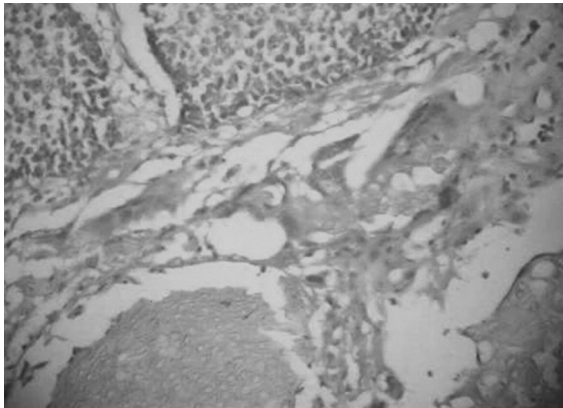
dir görülmesi nedeniyle tespit ettiğimiz bir pilomatriks karsinoma olgusunun literatür eşliğinde sunulması amaçlandı.

### OLGU

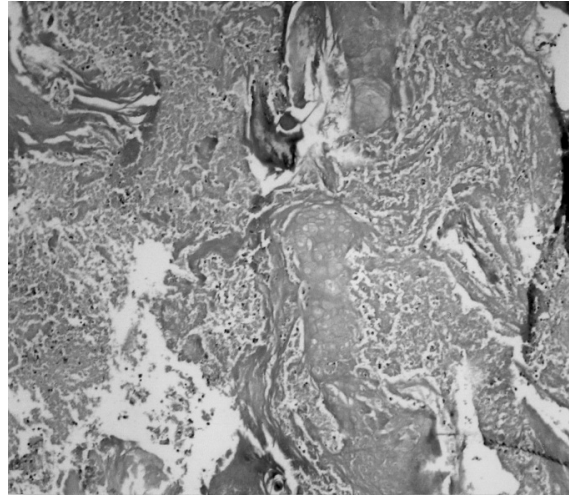
50 yaşında erkek hasta. Sol ön kol orta hat fleksör yüz cilt altında yaklaşık bir yıldır bulunan, ancak travma sonrası son altı aydır hızla büyüyen şikayeti ile başvurdu. Bir miktar çevre sağlam cilt altı dokusu ile birlikte eksize edilen kitle, makroskopik olarak, 3.5x3.5x3.2 cm ölçülerinde, intradermal yerleşimli, çevreye infiltratif özellikte, sarı gri renkli, frajil yapıda, nodüler gelişmeden oluşmaktaydı (Şekil 1). Histopatolojik incelemesinde epidermisle ilişkisi bulunmayan, dermadan başlayıp, subkutan dokulara doğru ilerleyen, infiltratif gelişme paternine sahip tümöral gelişme görüldü. Tümör, belirgin nükleolusları olan, atipik bazaloid görünümlü hücre toplulukları ara-



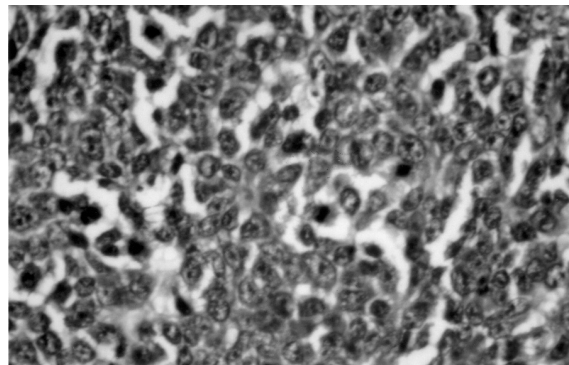
Şekil 1: Lezyonun makroskopik görünümü



Şekil 2: Gölge hücreleri ile bazaloid görünümlü tümöral hücreler (HE x 80)



Şekil 3: Gölge hücreleri ve nekroz alanları (HE x 200)



Şekil 4: Tümöral hücrelerde artmış mitoz (HE x 150)

sında, gölge hücreleri, keratotik materyal ve geniş nekroz alanlarından oluşmaktaydı (Şekil 2- 3). Tümöral hücrelerde mitoz ileri derecede artmış olup (35-40/ 10 büyük büyütme alanı), arada atipik mitoz gösteren hücreler de vardı (Şekil 4). Vasküler ve perinöral invazyon görülmedi. Bu histopatolojik bulgular ile olguya "Pilomatriks karsinoma" tanısı konuldu. Postoperatif 22. ay sonunda olguda lokal nüks ya da metastaz gözlenmedi.

### TARTIŞMA

Pilomatriks karsinomalar nadir görülen, düşük gradeli ancak kemik, akciğer, karaciğer ve lenf nodlarına metastaz yapabilen tümörlerdir (4, 5, 8). Bu olguların pilomatriksomaların benign formlarından ve matrikal diferansiyasyon gösteren bazal hücreli karsinomadan ayırt edilmeleri gerekir.

Konvansiyonel pilomatriksoma ve varyantlarından farklı olarak, sınırlarının infiltratif özellikte olması yanında, atipik formları da içeren artmış mitotik aktivitenin ve nekrozun varlığı önemli özellikleridir. Matrikal diferansiyasyon gösteren bazal hücreli karsinomadan ise, epidermisle ilişkisinin bulunmaması, retraksiyo-

nel ayrışmanın olmaması ve lobüllerin periferinde nükleer palizadlanmalar yapmaması ile ayrılır (3, 8-10). Bizim olgumuzda tümör sınırları düzensiz infiltratif özellikte olup, atipik formları da içeren ileri derecede artmış mitotik aktivite yanında belirgin nekroz alanları izlenmekteydi. Bazal hücreli karsinomada görülen özellikler ise mevcut değildi.

Pilomatriks karsinomalar, düşük gradeli olmasına rağmen, özellikle total olarak eksize edilmeyen olgularda nüksedebilmeleri ve metastaz potansiyeli taşımaları nedeniyle tedavisi için geniş cerrahi eksizyonu önerilmektedir (6- 8). Kısmen sağlam çevre dokusu ile birlikte geniş olarak eksize edilen bizim olgumuzda, postoperatif 22. ay sonunda lokal nüks ya da metastaz gözlenmemiştir.

### SONUÇ

Pilomatriksomalar sıklıkla karşılaşılan benign lezyonlardır. Bu olguların tekrarlama ve hatta metastaz riski taşıyan malign varyantının tanısının atlanmaması için histopatolojik ve klinik özelliklerinin dikkatle değerlendirilmesi gerekmektedir.

### KAYNAKLAR

1. Laponsri S, Mihm MC Jr. Pilomatrix carcinoma or calcifying epitheliocarcinoma of Malherbe. *Cancer* 1980; 45: 2368.
2. Petit T, Grossin M, Lefort E, Lamarche F, Henin D. Pilomatrix carcinoma: histologic and immunohistochemical features. Two studies. *Ann Pathol*. 2003 Feb; 23(1): 50- 4.
3. Hardisson D, Linares MD, Cuevas- Santos J, Contreras F. Pilomatrix carcinoma: a clinicopathologic study of six cases and review of the literature. *Am J Dermatopathol*. 2001 Oct; 23(5): 394- 401.
4. Bremnes RM, Kvamme JM, Stalsberg H, Jacobsen EA. Pilomatrix carcinoma with multiple metastases: report of a case and review of the literature. *Eur J Cancer* 1999 Mar; 35(3): 433- 7.
5. Li X, Jiang H, Li A. Clinicopathological study on 15 cases of pilomatrix carcinoma. *Zhonghua Bing Li Xue Za Zhi*. 1997 Apr; 26(2): 100- 2.
6. Sau P, Lupton GP, Graham JH. Pilomatrix carcinoma. *Cancer* 1993 Apr 15; 71(8): 2491- 8.
7. Masahashi T, Takahashi S, Maie O. Pilomatrix carcinoma- report of the second case in Japan and review of the literature. *Nippon Hifuka Gakkai Zasshi*. 1990 Mar; 100(4): 533- 9.
8. De Galvez- Aranda MV, Herera Cebollos E, Sanchez- Sanchez P, Bosch- Garcia RJ, Matilla- Vicente A. Pilomatrix carcinoma with lymph node and pulmonary metastasis: report of a case arising on the knee. *Am J Dermatopathol* 2002 Apr; 24(2): 139- 43.
9. Green DE, Sanusi ID, Fowler MR. Pilomatrix carcinoma. *J Am Acad Dermatol*. 1987 Aug; 17(2): 264- 70.
10. Se Hoon Kim, Min- Geol Lee, Kwang Gil Lee. Basal cell carcinoma with matrikal diferentiation. *Yonsei Med J*. 2003; 44(3): 523- 5.





# GASTROİNTESTİNAL GÖRÜNTÜLEMEDE BİR YENİLİK: KAPSÜL ENDOSKOPI

Ahmet TEKİN, Celalettin VATANSEV

Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Genel Cerrahi AD, KONYA

## ÖZET

**Amaç:** Kapsül endoskopi non-invaziv bir yolla sindirim sistemi hastalıklarının tanısının konmasında bir devrimdir. Bu yazımızın amacı sindirim sistemi hastalıklarının tanısında kapsül endoskopi kullanımının tartışılmasıdır. **Ana Bulgular:** Kapsül endoskopi gizli gastrointestinal sistem kanamaları, barsak tümörleri, Celiac hastalığı, Crohn hastalığı gibi gastrointestinal sistem hastalıklarının tanısında yeni bir tanı aracı olarak kullanılmaktadır. Bu hastalarda bu teknik aynı zamanda sonraki tedaviler hakkında karar vermede yardımcıdır. Ayrıca bu yöntem konvansiyonel görüntüleme yöntemlerinden çok daha sensitiftir. **Sonuç:** Kapsül endoskopi; potansiyeli bilinen, endikasyonları genişletilmiş, gelişmiş yeni bir tekniktir. Kapsül endoskopinin klinik sonuçlar üzerine etkilerini değerlendirmek için daha geniş çalışmalara ihtiyaç vardır.

**Anahtar kelimeler:** Gastro intestinal hastalık, görüntüleme yöntemi, kapsül endoskopi  
Selçuk Tıp Derg 2007; 23: 39-43

## SUMMARY

### A new approach in gastrointestinal visualization imaging: Capsule endoscopy

**Aim:** Capsule endoscopy is a revolution at the diagnosis of digestive tract diseases by providing a new non-invasive way. In our manuscript we discuss the use of capsule endoscopy in the diagnosis of digestive tract disease. **Main Findings:** Capsule endoscopy is a new diagnostic tool especially used for the diagnosis digestive tract disease such as obscure gastrointestinal bleeding, small bowel tumours, coeliac disease, Crohn's disease, etc. In these patients, the technique is also helpful for effective decision-making concerning subsequent treatments. Beside it is clearly more sensitive than conventional imaging modalities. **Conclusion:** The capsule endoscopy is a new technique consolidated and as its potential is known, its indications are extended. Larger studies are needed to assess the influence of capsule endoscopy on clinical outcomes.

**Key words:** Gastrointestinal disease, imaging method, capsule endoscopy.

Haberleşme Adresi : **Dr. Ahmet TEKİN**

Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Genel Cerrahi A.D. Meram/KONYA

e-posta: drtekina@hotmail.com

Geliş Tarihi: 16.02.2006

Yayına Kabul Tarihi: 06.06.2006

Kapsül endoskopi yöntemi fizyolojik koşullarda, herhangi bir medikasyon gerektirmeden ağızdan anüse kadar tüm gastrointestinal sistemi (GİS) görüntüleyen noninvaziv bir yöntemdir. Teknik hakkında ilk yazı 2000 yılında basılmış FDA (Food and Drug Administration) tarafından 2001 yılında onay aldıktan sonra dünyada yaygınlaşarak ince barsakların görüntülenmesinde devrim niteliğinde bir gelişme olmuştur. Kapsül endoskopi (KE) yeni bir gelişme olsa da teknoloji, bilim ve ticari pazar alanında giderek artan bir talep vardır. Dolayısıyla bu alanda klinik verileri yansıtan bilimsel yayınlar artmakta, yeni mesleki uygulama kursları, dernek ve komiteler kurulmaktadır. Standart üst GİS endoskopisi ve kolonoskopi ile ince barsaklar görüntülenemez. Push enteroskopi ile jejunum, sonda tipi enteroskopi ile tüm ince barsaklar izlenebilir, fakat her iki enteroskopi yöntemi de işlemin çok ağırlı olması, uzun sürmesi ve görüntü kalitesinin iyi olmamasından dolayı fazla kullanılmamaktadırlar (1,2).

Sistemde; 26x11 mm boyutlarında, 4 gr ağırlığında, içerisinde ışık kaynağı, kamera, pil ve alınan görüntüleri dışarıya aktaran transmitter-anten sistemi olan silindir şeklinde büyük bir hap boyutunda kapsül, kapsülden gelen dijital görüntüleri toplayan alıcı, kapsül ve alıcının çalışması için bir güç kaynağı, kaydedilen görüntülerin seyredilmesi için programlanan bir bilgisayarlı video sistemi vardır.

### **İşlemin Özellikleri**

Kolaylıkla yutturulan kapsül, GİS boyunca ilerlerken 140 derece açı ile görüntüleme ve 0.1 mm'ye kadar odaklayabilme kabiliyetine sahiptir. Kapsül saniyede iki dijital görüntü alarak, radyo dalgalarıyla özel geliştirilmiş sekiz elektrot ile görüntüleri hasta üzerine takılan kaydediciye (alıcı) gönderir. İşlem sekiz saat sürer ve ortalama 50.000 görüntü alınır. Dispozibl olan kapsülle görüntüleme tamamlandığında, alıcıdaki verilerle bir bilgisayar programı yardımıyla video görüntüsü oluşturulur. Enerji kaynağı, şarj edilebilir ve tüm görüntülemeye yetecek güçtedir. Alıcı ve enerji kaynağı hastaya giydirilen bir yelekle taşınabilir (3).

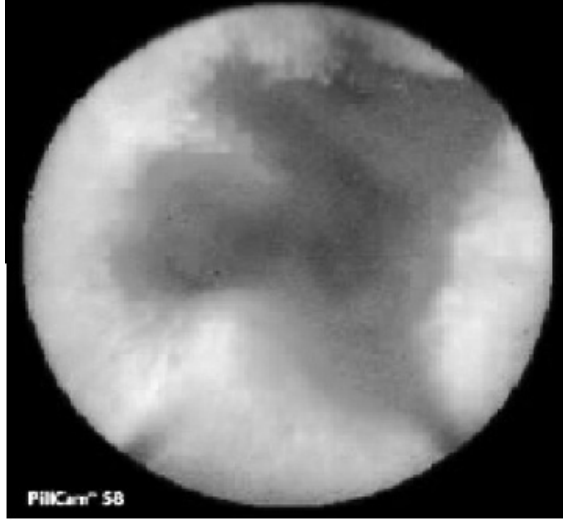
Hasta KE'ye hazırlanırken 3 günlük sıvı diyetle alınır ve 12 saatlik açlıktan sonra işlem yapılır. Daha kaliteli görüntü için işlem öncesi barsak hazırlığı önerilmektedir. Ayrıca simetikonla GİS'de hava kabarcığı oluşumu azaltılarak görüntü kalitesi artırılır (4). İşlem süresince hastaların ağır egzersiz yapmamaları ve yoğun manyetik alan içeren bölgelerden uzak kalmaları önerilir.

Kapsül ağıza alındıktan sonra elde edilen görüntülerle çok kaliteli oral kavite fotoğrafları sağlanabilir. Son zamanlarda özofagus incelemesi için geliştirilmiş çift kamera sistemli hızlı görüntü alabilen ve bu organ patolojilerini saptayan kapsül endoskoplar (PillCam markalı) kullanılmaktadır. Mide, pilor ve bulbus görüntüledikten sonra ampulla vateri çoğunlukla görülebilir. Jejunum ve ileum ayrıntılı olarak görüntülenerek kapsül ileoçekal valvden geçer, çekuma ulaşır (5).

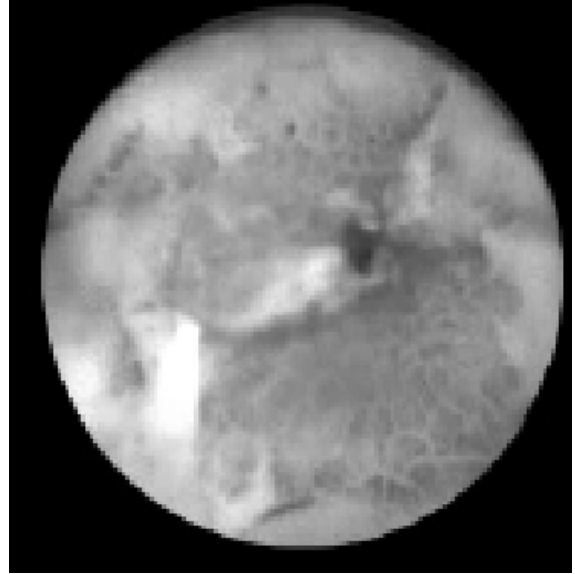
### **Kapsül Endoskopi Endikasyonları**

1-Konvansiyonel yöntemlerle (GİS endoskopileri ve anjiyografi) yeri tespit edilemeyen gizli (gaitada gizli kan, demir eksikliği) ve aşikar GİS kanamalarında kullanılması endikedir (Şekil 1). Genellikle yaşlılarda anjiyodisplazi, Crohn hastalığı, malign tümörler, gençlerde ise Meckel divertikülü, polipler, parazitler, lenfomalar, ileitis ve jejunitis ince barsakta teşhis edilemeyen kanamalara sebep olur (6-8) (Şekil 2). Literatürde üst ve alt GİS endoskopisi negatif, kanaması olan hastalarda KE ile enteroskopi uygulanarak karşılaştırılmış çalışmalar bulunmaktadır. Bu çalışmalarda KE ile % 66-85 oranında kanama yeri tespit edilirken, enteroskopi ile ancak % 30'unda lezyon tespit edilebilmiştir. Baryumlu incelemede bu oran % 20'lerde kalmıştır (9,10).

2-İnflamatuvar Barsak Hastalıkları (İBH) ve Behçet hastalığının tanısında veya İBH'nin klinik takibinde KE en etkin yöntemdir. Şüpheli Crohn vakalarında mukozal lezyonları görüntüleyerek tanıda ve erken evrede teşhis edilen Crohn hastalarında tedavi etkinliğini izlemede katkı sağlar (10,11) (Şekil 3).



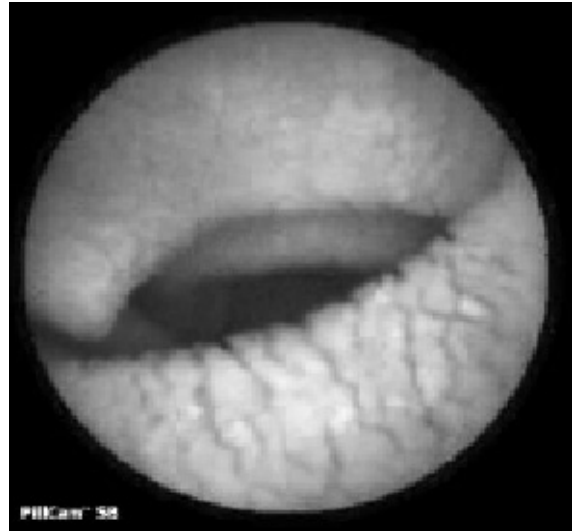
Şekil 1: GIS kanamalarında KE görüntüsü



Şekil 3: İnflamatuvar barsak hastalıklarında (Chron) KE görüntüsü



Şekil 2: İnce barsakta adenokarsinomun KE görüntüsü



Şekil 4: Celiac hastalığında KE görüntüsü

3-Celiac hastalığında (ince barsak mukozasının kronik inflamasyonu ile karakterize, malabsorpsiyon semptomlarıyla birlikte anemi, diare, ateş, karın ağrısı) KE hem tanılma amaçlı hem de hasta takibinde değerli bir görüntüleme metodudur (12)(Şekil 4).

4-Sebebi klinik ve laboratuvar araştırmalarına rağmen bulunamayan, uzun süreden beri devam eden kronik karın ağrılarında KE, ağrı etyolojisini araştırmada endikedir. Crohn ve nonsteroid anti-inflamatuvar ilaç kullanımına

bağlı gelişen ince barsak ülserleri teşhisi zor en fazla görülen kronik ağrı nedenidir (13).

5-Özofagus hastalıklarının (gastroözofajiyal reflü hastalığı, Barrett özofagusu, eroziv özofajit, prekanseröz lezyonların) tespitinde KE fleksibl endoskopi kadar değerlidir. Normal endoskopik muayenede gerekli olan boğaz anestezisi ve sedasyon alamayacak derecede olan hasta gruplarına (astım, alerjik reaksiyon) uygulanabilir. Bilindiği gibi yukarıdaki özofagus hastalıklarında astım prevalansı art-

**Tablo 1:** Kapsül endoskopi endikasyonları

1. Konvansiyonel yöntemlerle tesbit edilemeyen GIS kanamaları
2. İnflamatuvar barsak hastalıkları
3. Celiac hastalığı
4. Sebebi bulunamayan uzun süredir devam eden kronik karın ağrıları
5. Özofagus hastalıkları
6. Nedeni tam olarak tesbit edilememiş kronik diare

**Tablo 2:** Kapsül endoskopi kontrendikasyonları

1. Kalp pili gibi elektromanyetik implant kullanan hastalar
2. Gastrointestinal sistemde darlık veya fistül şüphesi olan hastalar
3. Barsak peristaltizmini yavaşlatan hastalığı (diabet, hipotiroidi, immobilizasyon..) bulunanlar

mıştır. Bu nedenle 2004 yılında özofagusun incelenmesi için daha hızlı görüntü alabilen kapsül endoskoplar geliştirilmiştir(14)(Şekil 5).

6-Çocuklarda en sık endikasyon nedeni şüpheli Crohn hastalığıdır. İşlemin tamamlanması için çocuklarda pilor ve ileoçekal valv genişliği kapsülün geçişine izin verecek şekilde yeterli olması gerekir. Bu yüzden KE 5 yaş ve üzeri çocuklarda yapılabilir (15).

7-Altı aydan fazla süren ve fonksiyonel nedenli olmayan kronik diareli hastalara KE endikasyonu vardır (Tablo 1).

### **Kapsül Endoskopinin Kontrendikasyonları**

1-Kalp pili gibi elektromanyetik yapıdaki medikal implantlı hastalarda dijital görüntü kalitesi bozulmakta ve net görüntü alınamamaktadır (16). Manyetik rezonans görüntüleme esnasında hastalarda KE işlemi yapılmamalıdır.

2-Kapsülün kendisi tıkanmaya sebep olacağı için GIS'de darlık, geçemeceği için tıkanıklık ve fistül şüphesi olan veya bilinen hastalara KE uygulanmaz.



**Şekil 5:** Barrett özofagusunun KE görüntüsü

3-Yaşam beklentisi olmayanlarda, diabetes mellituslu, hipotiroidili, immobilize hastalarda ve antidepresan, antikondüzyon ilaç kullananlarda barsak peristaltizmi yavaşladığı için pil ömrünün işlemin tamamlanmasına yetmeyebileceği düşünülmelidir(Tablo 2).

Sonuç olarak; gastrointestinal endoskopinin keşfinden beri, tüm gastrointestinal sistemin doğrudan görüntülenmesi hekimlerin önemli isteklerinden birisi olmuştur. Ancak standart yöntemlerle (gastroskopi ve kolonoskopi) bunu tam olarak yapabilmek neredeyse imkansızdır. Özellikle ince barsakların incelenmesinde büyük zorluklar ile karşılaşmaktadır ve klasik yöntemlerle çok az bir kısmı incelenebilmektedir. Kapsül endoskopisi, daha önce doğrudan görüntülenmesi mümkün olmayan ince barsakların hastalıklarının, araştırılıp tanı konulması alanında bir çığır açmıştır. Terapötik bir işlem yapılamamasına rağmen bu teknik sayesinde tanı konması oldukça güç olan gastrointestinal sistemin bazı bölümlerindeki hastalıkların tanıları konulabilmektedir.

#### KAYNAKLAR

1. Iddan G, Meron G, Glukhovsky A, Swain P. Wireless capsule endoscopy. *Nature* 2000; 25:405-417.
2. Gay G, Delvaux M, Rey JF. The role of video capsule endoscopy in the diagnosis of digestive diseases a review of current possibilities. *Endoscopy* 2004; 36: 913-20.
3. 3rd International Conference on Capsule Endoscopy Programs and Abstracts. Given Imaging Ltd;2004.
4. De Franchis R. ICCE consensus for preps and prokinetics. Presented at: ICCE 2005;March 7, 2005; Miami, Florida, USA.
5. Eliakim R, Yassin K, Shlomi I, Suissa A, Eisen GM. A novel diagnostic tool for detecting oesophageal pathology: the PillCam oesophageal capsule. *Aliment Pharmacol Ther* 2004;20:1-7.
6. Pennazio M, Santucci R, Rondonotti E, Abbiati c, Beccari G, Rossini FP, de Franchis R. Outcome of patients with obscure gastrointestinal bleeding after capsule endoscopy: Report of 100 consecutive cases. *Gastroenterol* 2004;126:643-53.
7. Menchen L, Gonzales-Asanza C, Diaz-Redondo A, De la Cruz G, Beceiro I, Alberdi J, Escudero M, Cos E, Menchen P. Small bowel neoplasms in patients with obscure gastrointestinal bleeding: Diagnosis with capsule endoscopy. *Endosc* 2003;35:A183.
8. Keroack MD, Peralta R, Abramson SD, Misdraji J. Case 24-2004: A 48-year-old man with recurrent gastrointestinal bleeding. *N Engl J Med* 2004;351:488-95.
9. Costamagna G, Shah SK, Riccioni ME, Foschia F, Mutignani M, Perri V, et al. A prospective trial comparing small bowel radiographs and video capsule endoscopy for suspected small bowel disease. *Gastroenterology* 2002;123:999-1005.
10. Eliakim R, Fischer D, Suissa A, Yasin K, Katz D, Guttman N, Migdal M. Wireless capsule video endoscopy (CVE) is a superior diagnostic tool in comparison to barium follow through and tomography (CT) in patients with suspected Crohn's disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2003;15:363-7.
11. Mow WS, Lo SK, Targan SR, Dubinsky MC, Treyzon L, Abreu-Martin MT, Papadakis KA, Vasiliauskas EA. Initial experience with wireless capsule endoscopy in the diagnosis and management of inflammatory bowel disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2004;2:31-40.
12. Petroniene R, Dubcenco E, Baker JP, Ottaway CA, Tang SJ, Zanati SA, Streutker CJ, Gardiner GW, Warren RE, Jeejeebhoy KN. Given capsule endoscopy in celiac disease: evaluation of diagnostic accuracy and interobserver agreement. *Am J Gastroenterol* 2005;100:685-94.
13. Liangpunsakul S, Chadalawada V, Rex DK, Maglinte D, Lappas J. Wireless capsule endoscopy detects small bowel ulcers in patients with normal results from state of the art enteroclysis. *Am J Gastroenterol* 2003;98:1295-8.
14. Eliakim R, Sharma VK, Yassin K, Adler SN, Jacob H, Cave DR, et.al. A prospective study of the diagnostic accuracy of PillCam ESO esophageal capsule endoscopy versus conventional upper endoscopy in patients with chronic gastroesophageal reflux diseases. *J Clin Gastroenterol* 2005;39(7):572-8.
15. Arguelles-Arias F, Caunedo A, Romero J, Sanchez A, Rodriguez-Tellez M, Pellicer FJ, et.al. The value of capsule endoscopy in pediatric patients with a suspicion of Crohn's disease. *Endoscopy* 2004; 36(10):869-73.
16. Leighton JA, Sharma VK, Srivathsan K, Heigh RI, McWane TL, Post JK, Robinson SR, Bazzell JL, Fleischer DE. Safety of capsule endoscopy in patients with pacemakers. *Gastrointest Endosc* 2004;59:567-9.