

Editör (Editor-in-Chief)

Nazmi ZENGİN

Editör Yardımcıları (Associate Editors)

Mustafa ŞAHİN

Bedri ÖZER

İsmail REİSLİ

Zekeriya TOSUN

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

Mesane tümörlerinin tanısında sanal BT sistoskopi ve konvansiyonel sistoskopi bulgularının karşılaştırılması47
A. S. Kıvrak, D. Kıreşi, D. Emlik, K. Ödev, M. Kılınc

Sıçanlarda doku element seviyeleri ve postmortem interval . .57
K. H. Doğan, G. Günaydın, Ş. Demirci

Bir üniversite hastanesine başvuran çocuk hastaların annelerinin ishal hakkındaki bilgi düzeyleri69
V. M. Energin, E. Ünal, Ü. Kaya, T. Baysal, Y. Köksal, I. Reisli

Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Klinik Bakteriyojji ve İnfeksiyon Hastalıkları Kliniği'nde 1990-2004 yılları arasında yatırılarak izlenen akut viral hepatit olgularının değerlendirilmesi77
B. Kandemir, M. Bitirgen, E. Türk Arıbaş

Propofol enjeksiyon ağrısının önlenmesinde sufentanilin etkinliğinin saptanması85
T. B. Erdem, H. Borazan, S. Tuncer, Ş. Otelcioğlu

OLGU SUNUMLARI

Pulmoner Hyalazine granüloma91
Y. Ünlü, C. Uğurluoğlu, P. Karabağlı, H. Kılıç, M. A. Tercan

Multipl sklerozlu olguda anestezi uygulaması95
Hale Borazan, E. Kartal Ş. Otelcioğlu

DERLEME

Multipl sklerozun immünopatolojisi99
Z. Akpınar, A. H. Akça

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 yayınlanmasın geri verilmez (istendiğinde fotoğraf ve şekiller geri verilebilir).
3. Yayınlanmak üzere gönderilen yazılar, tam olarak veya bir bölümü başka yerde yayınlanmış ve yayınlanmak üzere gönderilmiş yazılardan (kongre bildirileri hariç). Dergiye gönderilen yazılara telif hakkı ödenmez. Yayınlanan yazıların bilimsel ve hukuksal 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 yayınlanmak 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 yayınlanmak 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) Başlık 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; derlemeler için amaç, ana bulgular, 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 bölümü

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, Redfern 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 büyütme 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.

diği tespit edildi (Tablo 6, Şekil 4).

İskelet kası: 4 °C'de 12 ve 24. saatlerde; 0. saate göre, 48 ve 72. saatlerde; 0 ve 6. saatlere göre, 96. saatte; 0, 6, 12 ve 24 saatlere göre azaldığı, 18±2 °C'de 12. saatte; 0. saate göre, 24. saatte; 0 ve 12. saate göre, 48. saatte; 0. saate göre, 72. saatte; 6. saate göre, 96. saatte; 0 ve 6. saatlere göre azaldığı tespit edildi (Tablo 2, Şekil 4).

Kalsiyum

Miyokard: 4 °C'de 6 ve 12. saatlerde; 0. saate göre azaldığı, 24, 48, 72 ve 96. saatlerde; 6 ve 12. saatlere göre arttığı, 18±2 °C'de 6. saatte; 0. saate göre azaldığı, 96. saatte; 0, 24 ve 48. saatlere göre, 24, 48, 72 ve 96. saatlerde; 6 ve 12. saate göre arttığı tespit edildi (Tablo 3, Şekil 5).

Karaciğer: 4 °C'de 72 ve 96. saatlerde; 0 ve 6. saatlere göre, 24, 48, 72 ve 96. saatlerde; 12. saate göre arttığı, 18±2 °C'de 96. saatte; 0, 6, 12 ve 24. saatlere göre, 72. saatte; 0 ve 6. saatlere göre, 24 ve 48. saatlerde; 6. saate göre arttığı dokularında arttığı tespit edildi (Tablo 4, Şekil 5).

Bakır

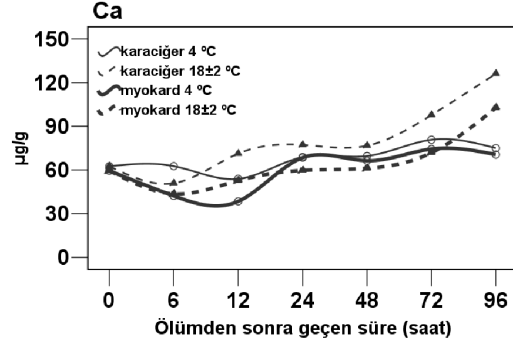
Miyokard: 4 °C'de 48. ve 72. saatlerde; 12 ve 24. saatlere göre, 96. saatte; 0, 12 ve 24. saatlere göre azaldığı, 18±2 °C'de 48 ve 72. saatlerde; 6 ve 12. saatlere göre, 24. saatte; 12. saate göre azaldığı tespit edildi (Tablo 3, Şekil 6).

Böbrek: 4 °C'de 72. saatte; 12. saate göre, 96. saatte; 0 ve 12. saate göre azaldığı, 18±2 °C'de 24, 48, 72 ve 96. saatlerde; 0, 6 ve 12. saatlere göre azaldığı tespit edildi (Tablo 5, Şekil 6).

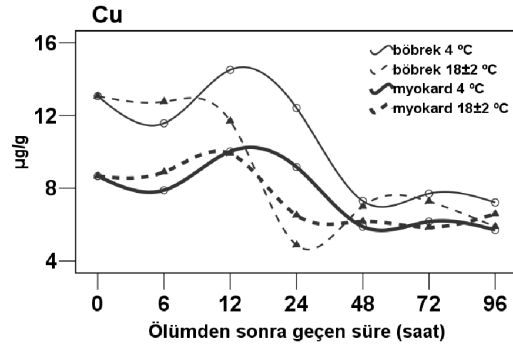
TARTIŞMA

Ölümden sonra geçen zamanın saptanması için bugüne kadar geliştirilmiş olan yöntemlerden hiçbirisi, kesin sonuç vermemektedir. Bu yüzden, ölüm zamanı saptanmasında birkaç yöntem birarada kullanılarak, güvenilirliğinin artırılmasına çalışılmaktadır.

Şekil 5. Miyokard, böbrek ve iskelet kasında 4 °C ve 18±2 °C'lerde ortalama Na değişimleri



Şekil 6. Beyin, karaciğer ve iskelet kasında 4 °C ve 18±2 °C'lerde ortalama K değişimleri



Ölüm zamanı saptanmasında, teknolojinin ilerlemesine bağlı olarak gelişen farklı analiz yöntemlerinin kullanıldığı çalışmalar yapılmaktadır. Bunların başında; vitröz sıvı (15-17), beyin omurilik sıvısı (18,19), kan (17,20), perikardiyal sıvı (21), sinovyal sıvı (22) ve gözyaşı sıvısı (23) gibi vücut sıvılarındaki kimyasal analizler gelmektedir.

Vücut sıvıları dışında, doku ve organlarda ise, karaciğerde; laktat ve malat dehidrogenaz enzim düzeyleri (24), beyin, akciğer, kalp, karaciğer ve böbrek örneklerinde; vasküler endotelial büyüme faktörü düzeyleri (25), kalpte; Troponin I düzeyleri (26), kasta; kreatinin konsantrasyonu (27,28), akciğer ve kas dokusunda; kalmodulin bağlayıcı protein değişimleri (29) postmortem interval saptanması amacıyla incelenmiştir.

Yukarıda bahsedilen yöntemlerden; vitröz sıvı, beyin omurilik sıvısı, kan, perikardiyal sıvı

ve sinovyal sıvı gibi vücut sıvılarının kullanıldığı çalışmalarda, element seviyelerindeki değişimler geniş yer tutmaktadır. Ancak yapılan literatür taramasında; PMİ saptanmasına yönelik, doku element seviyelerinin ölçülmesine dayalı, deneysel ya da otopsi vakaları üzerinde yapılmış bir çalışmaya rastlanılmadı. Bu durum, çalışmamızdan elde ettiğimiz bulguları değerlendirmemizi güçleştirdi.

Sadece Iyengar (30), doku element seviyelerindeki biyolojik varyasyonların araştırılması amacıyla otopside alınan örneklerde, postmortem element değişimlerini araştırmak için bir çalışma yapmıştır. Yaptığı çalışmada, farklı ısılarda 1-3 gün beklettiği sıçanlardan aldığı karaciğer örneklerinde, postmortem element seviyelerindeki değişimleri karşılaştırmıştır. Çalışmasında, 1. günden sonra bazı elementlerin konsantrasyonlarında değişim olduğunu, ancak bu durumun cesedin soğukta saklanmasıyla azalabileceğini, soğukta saklamanın postmortem olayları durdurmadığını, sadece yavaşlattığını belirtmiştir. Yaptığımız çalışmada, 4 °C'de bekletilen sıçanların doku element seviyelerinde, postmortem intervalin artması ile anlamlı değişimler görülmesi, Iyengar'ın bulgularıyla uyumludur.

Yine aynı çalışmada (30), 25-28 °C'de bekletilen sıçanların karaciğerlerinde, Ca'un 1. günde artma, 2. günde hafif azalma, 3. günde artış gösterdiği, total potasyumun 1 ve 2. günlerde azalma, 3. günde artış gösterdiği belirtilmiştir. Çalışmamızda, 18±2 °C'de bekletilen sıçanların karaciğerlerinde Ca seviyelerindeki değişim (Şekil 5) ile 4 °C ve 18±2 °C'lerde bekletilen sıçan karaciğerlerinde elde ettiğimiz ortalama potasyum değerlerindeki değişimler Iyengar'ın çalışması ile uyumludur (Şekil 4).

Ca, Mg, Cu, Fe, Zn, Mn ve Al'un beyinde dağılımlarının homojen olmadığı belirtilmiştir (6). Cockell ve ark. (31) ise, sıçan karaciğerlerinde yaptıkları analizlerde, karaciğerin farklı bölgelerinden alınan örneklerdeki element seviyelerinin birbirleriyle uyumlu olduğunu, karaciğerin herhangi bir bölgesinden alınacak örneğin, tüm karaciğer dokusunun ele-

ment konsantrasyonunu yansıtacağını bildirmişlerdir. Dolayısıyla, postmortem interval saptanması amaçlı bir çalışmada örnek alınacağı zaman, organ ya da dokunun farklı bölgelerde, farklı özellikler gösterip göstermediğinin bilinmesi ve bu durumun göz önüne alınması gereklidir. Çalışmamızda, tüm sıçanlardan alınan dokuların aynı bölgelerden olmasına dikkat edildiğinden, analiz sonuçlarımızda, doku içi farklılıklar olmadığı söylenebilir.

Yaşın artmasıyla birlikte, doku element seviyelerinde değişimler meydana gelebilir. Takahashi ve ark. (8), sıçanlar üzerinde yaptıkları bir çalışmada, farklı yaş grupları incelendiğinde, karaciğerde bazı element düzeylerinin sabit kaldığı; bazılarının yaşla birlikte arttığını belirtmişlerdir. Çalışmamızda, tüm sıçanların üç aylık olması nedeniyle, yaşa bağlı farklılık olmasından söz edilemez. Benes ve ark. (32), 54 erkek, 16 kadın otopsi vakasından elde ettikleri karaciğer, böbrek ve kemik örneklerinde yaptıkları analizlerde, her iki cinsiyetten elde edilen doku örneklerinde esansiyel ya da toksik eser element seviyeleri açısından anlamlı farklar bulunduğunu bildirmişlerdir. Çalışmamızda kullanılan tüm sıçanlar erkek olduğu için, cinsiyete bağlı fark ortaya çıkması söz konusu değildir. PMİ saptanmasında doku element seviyelerinin kullanılabilmesi için, belirli populasyonlarda, yaş ve cinsiyetlere göre referans değerlerin tespit edilmesi gerekir. Bu amaçla yapılmış çalışmalardaki problem, farklı teknik ve istatistiksel yöntemlerin kullanılması nedeniyle, çok farklı değerlerin elde edilmesidir (33). Avrupa Birliği'ne üye ülkelerde yaşayan kişilerde doku element seviyeleri referans değerlerinin BioReVa isimli bir bilgisayar programı geliştirilerek ortaya konulabileceği belirtilmektedir (34).

Çalışmamızda, tüm örnekler dokuz elementin miktarları yönünden incelenmesine karşın, ölçümler sonucunda sadece bazı elementler için PMİ ile anlamlı değişimler görülmektedir. Ölüm sonrasında, genel olarak Fe'in miktarı; beyin, karaciğer, böbrek ve iskelet kasında artma göstermektedir. Sodyum;

böbrekte azalma, miyokard ve kasta artma gösterirken, potasyum; beyin, karaciğer ve iskelet kası dokusunda azalma, kalsiyum; miyokard ve karaciğerde artma, bakır; miyokard ve böbrekte azalma göstermektedir.

İncelediğimiz beş dokudan, iskelet kasının vücut boşluklarındaki organlara nazaran, komşu dokuların element içeriğinden daha az etkilenmesi nedeniyle, bu dokuda görülen anlamlı Fe, K ve Na değişimleri, PMİ saptanması amacıyla yapılacak araştırmalar için öne çıkabilir.

Özellikle çalışmamızda PMİ ile anlamlı değişimler gösteren elementler üzerinde yoğunlaşarak, daha geniş serilerde yapılacak deneysel çalışmalar ve otopsi materyalinde ya-

pılacak analizler, doku element seviyelerinin, ölüm zamanı saptanmasında kullanımının güvenilir bir yöntem olarak uygulamaya konulup konulamayacağını ortaya çıkarabilecektir.

Teşekkür

Bu çalışma, Selçuk Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğü tarafından desteklenmiştir (Proje No: 05102009). Ayrıca, Selçuk Üniversitesi Deneysel Tıp Araştırma ve Uygulama Merkezi (SÜDAM) imkanları kullanılarak ve SÜDAM Deney Hayvanları Etik Kurulu onayı alındıktan sonra yapılmıştır (SÜDAM Proje No:2004/38, SÜDAM Deney Hayvanları Etik Kurulu Karar No:2004/38).

KAYNAKLAR

1. Madea B. Is there recent progress in the estimation of the postmortem interval by means of thanatochemistry? *Forensic Sci Int.* 2005; 16;151(2-3):139-49.
2. Çakalır C. Post-mortem interval. I. Adli Bilimler Kongresi; 12-15 Nisan 1994; Adana. Kongre Kitabı. 36-42.
3. Vass AA, Barshick SA, Sega G, Caton J, Skeen JT, Love JC, Synsteliën JA. Decomposition chemistry of human remains: a new methodology for determining the postmortem interval. *J Forensic Sci.* 2002. 47(3):542-53.
4. DiMaio DJ, DiMaio VJM. *Forensic pathology.* Florida: CRC Press; 1993. p. 21-42.
5. American Veterinary Medical Association. 2000 Report of the AVMA panel on euthanasia. *J Am Vet Med Assoc.* 2001. 1;218(5):669-96.
6. Bush VJ, Moyer TP, Batts KP, Parisi JE. Essential and toxic element concentrations in fresh and formalin-fixed human autopsy tissues. *Clin Chem.* 1995. 41(2):284-94.
7. Rahil-Khazen R, Bolann BJ, Myking A, Ulvik RJ. Multi-element analysis of trace element levels in human autopsy tissues by using inductively coupled atomic emission spectrometry technique (ICP-AES). *J Trace Elem Med Biol.* 2002;16(1):15-25.
8. Takahashi S, Takahashi I, Sato H, Kubota Y, Yoshida S, Muramatsu Y. Determination of major and trace elements in the liver of Wistar rats by inductively coupled plasma-atomic emission spectrometry and mass spectrometry. *Lab Anim.* 2000. 34(1):97-105.
9. Tarohda T, Yamamoto M, Amamo R. Regional distribution of manganese, iron, copper, and zinc in the rat brain during development. *Anal Bioanal Chem.* 2004. 380(2):240-6.
10. Somogyi G, Jenei E, Szokol J, Buris L, Buris L Jr, Nagy D, Pap L. Distribution of inorganic elements in human autopsy tissue. *Pharmazie.* 2000. 55(3):239-42.
11. Cominos X, Athanaselis S, Dona A, Koutselinis A. Analysis of total mercury in human tissues prepared by microwave decomposition using a hydride generator system coupled to an atomic absorption spectrometer. *Forensic Sci Int.* 2001. 15;118(1):43-7.
12. Lopez Alonso M, Prieto Montana F, Miranda M, Castillo C, Hernandez J, Luis Benedito J. Interactions between toxic (As, Cd, Hg and Pb) and nutritional essential (Ca, Co, Cr, Cu, Fe, Mn, Mo, Ni, Se, Zn) elements in the tissues of cattle from NW Spain. *Biometals.* 2004. 17(4):389-97.

13. Subramanian KS, Meranger JC. Simultaneous determination of 20 elements in some human kidney and liver autopsy samples by inductively-coupled plasma atomic emission spectrometry. *Sci Total Environ.* 1982. 24(2):147-57.
14. Lalchev M, Ionov I, Daskalova N. Application of inductively coupled plasma atomic emission spectrometry in forensic science. *J Ana At Spectrom.* 1997;12(1):21-4.
15. Munoz JI, Suarez-Penaranda JM, Otero XL, Rodriguez-Calvo MS, Costas E, Miguens X, Concheiro L. A new perspective in the estimation of postmortem interval (PMI) based on vitreous. *J Forensic Sci.* 2001. 46(2):209-14.
16. James RA, Hoadley PA, Sampson BG. Determination of postmortem interval by sampling vitreous humor. *Am J Forensic Med Pathol.* 1997. 18(2):158-62.
17. Coe JI. Postmortem chemistry update: Emphasis on forensic application. *Am J Forensic Med Pathol.* 1993. 14(2):91-117. Review.
18. Endo T, Hara S, Kuriwa F, Kano S. Postmortem changes in the levels of monoamine metabolites in human cerebrospinal fluid. *Forensic Sci Int.* 1990. 44(1):61-8.
19. Wyler D, Marty W, Bar W. Correlation between the post-mortem cell content of cerebrospinal fluid and time of death. *Int J Legal Med.* 1994;106(4):194-9.
20. Querido D. Linearization of the relationship between postmortem plasma chloride concentration and postmortem interval in rats. *Forensic Sci Int.* 1990. 45(1-2):117-28.
21. Balasooriya BA, St Hill CA, Williams AR. The biochemical changes in pericardial fluid after death. An investigation of the relationship between the time since death and the rise or fall in electrolyte and enzyme concentrations and their possible usefulness in determining the time of death. *Forensic Sci Int.* 1984. 26(2):93-102.
22. Madea B, Kreuser C, Banaschak S. Postmortem biochemical examination of synovial fluid—a preliminary study. *Forensic Sci Int.* 2001. 15;118(1):29-35.
23. Demiroğlu U, Esen AN, Kulusayın Ö, Şenocak MŞ, Albek E. Gözyaşı pH ölçülmesi ile ölüm zamanı tayini. *Adli Tıp Dergisi.* 1992;8(1-4):103-8.
24. Gos T, Raszeja S. Postmortem activity of lactate and malate dehydrogenase in human liver in relation to time after death. *Int J Legal Med.* 1993;106(1):25-9.
25. Thaik-Oo M, Tanaka E, Tsuchiya T, Kominato Y, Honda K, Yamazaki K, Misawa S. Estimation of post-mortem interval from hypoxic inducible levels of vascular endothelial growth factor. *J Forensic Sci.* 2002. 47(1):186-9.
26. Sabucedo AJ, Furton KG. Estimation of postmortem interval using the protein marker cardiac Troponin I. *Forensic Sci Int.* 2003. 24;134(1):11-6.
27. Gallois-Montbrun FG, Barres DR, Durigon M. Post-mortem interval estimation by biochemical determination in birds muscle. *Forensic Sci Int.* 1988. 37(3):189-92.
28. Brion F, Marc B, Launay F, Gailledreau J, Durigon M. Postmortem interval estimation by creatinine levels in human psoas muscle. *Forensic Sci Int.* 1991. 52(1):113-20.
29. Kang S, Kassam N, Gauthier ML, O'Day DH. Post-mortem changes in calmodulin binding proteins in muscle and lung. *Forensic Sci Int.* 2003. 28;131(2-3):140-7.
30. Iyengar GV. Post mortem changes of the elemental composition of autopsy specimens: Variations of K, Na, Mg, Ca, Cl, Fe, Zn, Cu, Mn and Rb in rat liver. *Sci Total Environ.* 1980;15(3):217-36.
31. Cockell KA, Fischer PW, Belonje B. Elemental composition of anatomically distinct regions of rat liver. *Biol Trace Elem Res.* 1999. 70(3):251-63.
32. Benes B, Jakubec K, Smid J, Spevackova V. Determination of thirty-two elements in human autopsy tissue. *Biol Trace Elem Res.* 2000. 75(1-3):195-203.
33. Versieck J. Trace elements in human body fluids and tissues. *Crit Rev Clin Lab Sci.* 1985;22(2):97-184.
34. Iversen BS, Sabbioni E, Fortaner S, Pietra R, Nicolotti A. Trace element reference values in tissues from inhabitants of the EU. XII. Development of BioReVa program for statistical treatment. *Sci Total Environ.* 2003. 20;302(1-3):1-12.

BİR ÜNİVERSİTE HASTANESİNE BAŞVURAN ÇOCUK HASTALARIN ANNELERİNİN İSHAL HAKKINDAKİ BİLGİ DÜZEYLERİ

Vesile Meltem ENERĞİN, Ekrem ÜNAL, Ülkühan KAYA, Tamer BAYSAL, Yavuz KÖKSAL, İsmail REİSLİ

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

ÖZET

Amaç: İshal, özellikle gelişmekte olan ülkelerde çocuk hastalıklarının ve ölümlerinin önde gelen nedenlerindedir. İshal sonucu olan dehidratasyon önlenmez ise ölüm ile sonuçlanabilir. Çocukların ishalden korunmasında ve dehidratasyon başlamadan yeterli sıvı ve elektrolitin yerine konmasında annelere önemli görevler düşmektedir. **Gereç ve yöntem:** Annelerinin ishal ve oral rehidratasyon sıvısı hakkındaki bilgi düzeylerinin araştırılması amacıyla hastanemize başvuran hastaların annelerine ishal ve oral rehidratasyon sıvısı hakkında sorular içeren anket uygulandı. Anket sonuçları annelerin sosyoekonomik düzeylerine ve eğitim durumuna göre değerlendirildi. **Bulgular:** Çalışmaya yaşları 17 ile 50 yaş (ortanca, 32 yıl) arasında değişen 250 anne katıldı. Annelerden 77'si (%30,8) gelir düzeyi yüksek iken, 98'i (%39,2) orta gelir düzeyine ve 75'i (%30) düşük gelir düzeyine sahipti. Annelerin yaklaşık yarısı ilkokul mezunu idi. Araştırma kapsamındaki 190 anne (%76) ishali çocuklar için öldürücü bir hastalık olarak görürken, en sık tercih edilen korunma yöntemi hijyene dikkat etmek olduğunu, annelerin %26,8'i korunma hakkında bilgisi olmadığını belirtti. Annelerin çocukları ishal olduğunda en sık tercihleri; sulu gıdalar vermek (%55,6) ve doktora götürmekti (%24,4). Ankete katılan annelerin %93,6'sı çocukları ishal olduğunda sıvı gıdaları arttıracığını, %88,4'ü ise anne sütünü kesmeyeceklerini belirtti. Oral rehidratasyon sıvısını annelerin %76,4'ü biliyordu ve bu bilgiyi sıklıkla sağlık kurumu (%42) ve yayın organlarından (%18,8) öğrendiği saptandı. Yedi annenin (%2,8) ishalden çocuğunu kaybettiği öğrenildi. **Sonuç:** Yirmi birinci yüzyılda halen ishalden çocuk ölümlerinin olması nedeni ile gerek birinci basamak sağlık hizmetlerinde ve gerekse medyada eğitime zaman ayrılmalı ve anneler ishal konusunda bilinçlendirilmelidir. Ailelerin oral rehidratasyon sıvısına kolay ulaşması sağlanmalıdır.

Anahtar kelimeler: İshal, anne, bilgi, sosyoekonomik düzey, eğitim düzeyi

Selçuk Tıp Derg 2007; 23: 69-75

SUMMARY

The information levels of the mothers about diarrhea, whose children have been admitted to an university hospital

Aim: Diarrhea is one of the most common causes of mortality and morbidity in childhood, especially in developing countries. Dehydration related to diarrhea can be mortal if it could not be prevented. Mothers play important role in preventing children from diarrhea and replacing fluid and elect-

Haberleşme Adresi : Dr. Ekrem ÜNAL

Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD, KONYA

e-posta: drekremunal@yahoo.com.tr

Geliş Tarihi: 27.09.2006

Yayına Kabul Tarihi: 24.01.2007

rolytes before the dehydration. **Material and Method:** Information levels of the mothers about diarrhea and oral rehydration solution were extracted from an questionnaire form. The results of the questionnaire were investigated according to socioeconomic, educational levels of the mothers. **Results:** In the study, 250 mothers' answers (ages varied 17 to 50-years-old, median; 32-years-old) were evaluated. Seventy-seven (30.8%) of the mothers were from upper-socioeconomic-class 98 (39.2%) were from middle-socioeconomic-class, and 75 (30%) were from lower-socioeconomic-class. Approximately, half of the mothers were graduated from primary school. 190 (76%) of mothers pointed out that diarrhea is a mortal disease and the most common protection practice is to be aware of hygiene, whereas 26.8% of the participants remarked that they did not have any idea for protection from diarrhea. The most common method that the mothers choose when their children had diarrhea was juicy drinks (55.6%), and application to medical center (24.4%). 93.6% of the mothers remarked that they should increased intake of juicy drinks and 88.4% remarked that they did not stop breast feedings when their children had diarrhea. Oral rehydration solution was known by 76.4% of the participants, and this knowledge had been achieved from a medical center (42%) and broadcast media (18.8%). Seven of the mothers (2.8%) had a history of child death related to diarrhea. **Conclusion:** Since diarrhea still remains one of the most common causes of mortality in childhood in the twenty-first century, the mothers must be instructed, and much time must be allowed in primary medical center and media for education about diarrhea. Unlabored achievement to oral rehydration solution must be provided for the parents.

Key words: Diarrhea, mother, knowledge, socioeconomic status, educational level

İshal, özellikle gelişmekte olan ülkelerde çocuk hastalıklarının ve ölümlerinin önde gelen nedenlerindedir. Gelişmekte olan ülkelerde, çocuklarda en sık ikinci ölüm nedeni ishaldir (1, 2). Dünyada her yıl beş yaşından küçük çocuklarda yaklaşık bir milyar ishal vakası görülmektedir (3). Her yıl dünya genelinde, %80'ni süt çocuğu olmak üzere beş milyondan fazla kişi akut gastroenterit nedeniyle hayatını kaybetmektedir ve akut dehidratasyon en sık ölüm nedenidir. Gelişmekte olan ülkelerde yaşayan çocuklarda yılda 3,3 kez ishal olmakta ve bazı yörelerde bu rakam 9'un üzerine çıkmaktadır. İshalin sık olduğu bu yörelerde çocukluk çağının %15'i ishalleri olarak geçmekte, hastane başvurularının %30'u ishal nedeniyle olmaktadır (3, 4). Ülkemizde de ishal beş yaş altı çocuklarda ölüm nedenleri arasında üçüncü sırada yer almaktadır (5). İshalleri hastalıklar gelişmiş ülkeler için de bir sorun olmaya devam etmektedir. ABD'de hastaneye yatışların yaklaşık %10'u ishalleri hastalıklar nedeni ile olmaktadır ve hastalıkla ilişkili yıllık 23 milyar dolar maliyet ve işgücü kaybına neden olmaktadır (6).

İshal sonucu olan dehidratasyon önlenmez ise ölüm ile sonuçlanabilir. Çocukların ishal-

den korunmasında ve dehidratasyon başlamadan oral rehidratasyon sıvısı (ORS) ile yeterli sıvı ve elektrolitin yerine konmasında annelere önemli görevler düşmektedir (7).

Sağlık bilgisi ve hastalık zamanında yapılan uygulamalar toplumların ortak geçmişleri ve kültürleri, gelenek ve görenekleri ile yakından ilişkilidir. Bu nedenle bu çalışmada üniversite hastanesine başvuran değişik sosyoekonomik ve eğitim düzeylerine sahip annelerin ishal ve oral rehidratasyon sıvısı hakkındaki bilgi düzeyleri ve davranışlarına etkili olabilecek bazı faktörlerin tespit edilmesini amaçladık.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışma, Mayıs - Temmuz 2006 tarihleri arasında Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Polikliniğine çocuklarını getiren anneler üzerinde, başvuru nedeni ayrılmadan doldurulan anket formları şeklinde uygulandı.

Anneler çocuklarını muayene ettirdikten sonra bir görüşme odasına alındı. Araştırmanın amacı ve yöntemi hakkında katılımcılara bilgi verildi ve gerekli izin alındıktan sonra anket

Tablo.1 Katılımcı annelerin çocukları ishal olduklarında yaptıkları uygulamalar

‘Çocuğunuz ishal olunca ne yaparsınız?’ sorusuna verilen yanıtlar		
Katılımcı annelerin yanıtları	Sayı (n)	Yüzdesi (%)
Doktora götürürüm	61	24,4
Sıvı gıdaları artırırım	139	55,6
ORS veririm	30	12,0
Bilmiyorum	9	3,5
Yanlış uygulamalar (toplam)	11	4,5
A.Kolaya aspirin atar içiririm	6	2,4
B. Suya kahve ve limon ilave edip içiririm	3	1,2
C. Suya hamur mayası ilave edip içiririm	1	0,4
D. Suya nişasta katıp içiririm	1	0,4

formlarının soruları birebir sorularak anket formları üzerinde yanıtlar işaretlendi. Anket 8’i seçenekli, üçü birden fazla yanıt verilebildiği açık uçlu soru olmak üzere toplam 11 soru içerecek şekilde düzenlendi. Seçenekli sorularda seçenekler sunuldu. Açık uçlu sorularda ise yönlendirme yapılmadı. İlk üç soru demografik verileri, diğer sorular annelerin ishal hakkındaki yaklaşımlarını ortaya koyacak şekilde belirlendi. Görüşme sırasında anket formları katılımcılara gösterilmeden dolduruldu.

Anket verileri sayılar ve yüzde ile gösterildi. Kikare ve Fisher kikare testleri kullanıldı.

BULGULAR

Çalışmaya 17 ile 50 yaş arasında olan (ortanca, 32 yıl) 250 anne katıldı. Annelerden 77’si (%30,8) gelir düzeyi yüksek iken (aylık geliri 1000 YTL ve üzeri), 98’i (%39,2) orta gelir düzeyi (aylık geliri; asgari ücret ile 1000 YTL arasında) ve 75’i (%30) düşük gelir (aylık geliri asgari ücret altında) düzeyine sahipti.

Eğitim durumuna göre annelerin 19’u (%7,6) okuryazar değil, 13’ü (%5,2) okuryazar, 136’sı (%54,4) ilkokul, 12’si (%4,8) ortaokul, 33’ü (%13,2) lise ve 37’si (%14,8) üniversite mezunu idi. Araştırma kapsamındaki 190 anne (%76) ishali çocuklar için öldürücü bir hastalık olarak görürken, 30 anne (%12) öldürücü bir hastalık olarak değerlendirmede. Otuz anne (%12) ise bu soruya karşı bilmiyorum diye yanıt vermişti. Yedi annenin (%2,8) ishalden çocuğunu kaybettiği öğrenildi. İshal

nedeniyle çocuğunun kaybeden annelerin beşi okuryazar iken, ikisi ilkokul mezunu idi.

Annelerin ishale karşı en sık tercih edilen korunma yöntemi hijyene dikkat etmek olduğunu (%54,8), annelerin %26,8’i ise korunma hakkında bilgisi olmadığını belirtti. Annelerin çocukları ishal olduğunda ise en sık tercihleri sulu gıdalar vermek (%55,6), sağlık kuruluşuna götürmek (%24,4) ve ORS içirmektir (%12). Katılımcı anneleri %4,5’i çocukları ishal olunca yanlış uygulamalar yaptığı tespit edildi (Tablo 1).

İshal başladığında ilk müdahale olarak ne yaparsınız sorusuna ankete katılan annelerin 234’ü (%93,6) sıvı gıdaları artırdığını, 4’ü (%1,6) sıvı gıdaları azalttığını, 2’si (%0,8) sıvı gıda alımını değiştirmedeğini, 10 (%4) anne ise bu konu hakkında bilgisinin olmadığını bildirdi. Annelerin 13’ü (%5,2) ishali çocuğun emzirilmesini azalttığını ifade ederken 16’sı (%6,4) ise bu konuda bilgisinin olmadığını ifade etti. 221 (%88,4) annenin ise emzirmeyi artırma yanıtını seçtiği görüldü. İlkokul mezunu annelerin %15,4’ü çocukları ishal olduğunda anne sütünü keseceğinin belirtirken üniversite mezununun annelerin hiçbirini anne sütünün kesmeyeceğini belirtti.

Oral rehidratasyon sıvısını annelerin %76,4’ü biliyordu ve bu bilgiyi sağlık kuruluşundan (%42), yayın organlarından (%18,8), akrabalarından (%12), okul eğitimlerinden (%4) öğrendiği saptandı.

Tablo.2 Katılımcı annelerin eğitim düzeyine göre ishalden korunma için uygulamaları

Eğitim düzeyleri	Sıvı gıda n (%)	Temizlik n (%)	Sıvı gıda + Temizlik n (%)	Bilmeyenler n (%)
Okuryazar değil (n:19)	3 (15)	3 (15)	2 (10)	11 (60)*
Okuryazar (n:13)	4 (31)	4 (31)	1 (7)	4 (31)
İlkokul mezunu (n:136)	21 (15)	46 (34)	26 (19)	43 (32)
Ortaokul mezunu (n:12)	4 (33)	3 (25)	5 (42)	0
Lise mezunu (n:33)	7 (21)	4 (12)	15 (46)	7 (21)
Üniversite mezunu (n:37)	7 (19)	13 (35)	15 (41)	2 (5)

(* Ki-kare: 42.49, p= 0,000 SD: 15)

Tablo.3 Katılımcı annelerin eğitim düzeyine oral rehidratasyon sıvısını bilme oranları

Eğitim düzeyleri	Bilenler n (%)	Bilmeyenler n (%)
Okuryazar değil (n:19)	8 (42)	11 (58)*
Okuryazar (n:13)	13 (100)	0
İlkokul mezunu (n:136)	98 (72)	38 (28)
Ortaokul mezunu (n:12)	11 (91)	1 (9)
Lise mezunu (n:33)	28 (85)	5 (15)
Üniversite mezunu (n:37)	33 (89)	4 (11)

(* Ki-kare: 24.04, p=0,000, SD:5)

Tablo.4 Katılımcı annelerin eğitim düzeyine göre oral rehidratasyon sıvısını öğrenme kaynakları

Eğitim düzeyleri	Sağlık kuruluşu n (%)	Medya n (%)	Akraba n (%)	Okul n (%)
Okuryazar değil (n:19)	4 (50)	0	4 (50)	0
Okuryazar (n:13)	10 (77)	0	3 (23)	0
İlkokul mezunu (n:136)	57 (58)	28 (29)	13 (13)	0
Ortaokul mezunu (n:12)	9 (80)	1 (10)	1 (10)	0
Lise mezunu (n:33)	13 (46)	8 (29)	4 (14)	3 (11)
Üniversite mezunu (n:37)	11 (34)	10 (30)	6 (18)	6 (18)

Annelerin eğitim düzeyi azaldıkça ishalden korunma yöntemlerini bilmediği tespit edildi (p<0.05) (Tablo 2). Benzer şekilde annelerin eğitim düzeyi artıkça ORS bilme oranları yükseliyordu (p<0.05) (Tablo 3). ORS öğrenme kaynakları eğitim düzeyi düşük annelerde daha çok sağlık merkezi ve akraba kaynaklı iken eğitim düzeyi yüksek annelerde sağlık merkezi, akraba kaynaklarına ilave olarak medya ve okul eğitimi de diğer kaynaklar olarak görülmekteydi (Tablo 4). Bu durumun eğitim seviyesi artıkça sözlü ve yazılı medyaya ulaşım ve kullanma oranlarındaki artış ile ilişkili olabileceği düşünüldü.

Katılımcı annelerin yaşı (≤ 30 , >31 yaş) ile ishalden korunma arasında fark olup olmadığı araştırıldığında; annelerin yaşı küçüldükçe ishalden korunma yöntemlerini bilmediği fakat bu farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı tespit edildi (p: 0,2).

Annelerin gelir düzeylerine göre ishalden korunma yöntemleri kıyas edildiğinde annelerin gelir düzeyleri azaldıkça doğru korunma yöntemlerini bilmeme oranları yükseliyordu (p<0,05). Benzer şekilde annelerin gelir seviyeleri artıkça ORS'i bilme oranları yükseliyordu, fakat bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (p:0,25).

TARTIŞMA

İshal, çevre koşullarının sağlığı olumsuz etkilediği, besin sanitasyonunun yapılmadığı ve bireylerin temel hijyen bilgisinin yetersiz olduğu gelişmekte olan ülkelerde önemli bir sağlık sorunu olmaya devam etmektedir. Gelişmekte olan ülkelerde ise sağlık maliyetleri ve işgücü kayıpları nedeni ile önemini korumaktadır. Enfeksiyöz ishallerle ilgili olarak 1982 yılından itibaren global epidemiyoloji ile ilgili, geniş vaka sayılarına sahip derlemeler periyodik olarak yapılmaktadır. Bu çalışmalarda, 4 yaşından küçük çocukların yılda ortalama 3,2 ishal atağı geçirdiğini ve bu yaş grubunda ishalle ilişkili ölüm hızının 1000 çocukta 3,8 olduğu tespit edilmiştir (1, 7). Enfeksiyöz ishalin sıklığında değişme olmamasına rağmen, ishal ile ilişkili ölüm hızlarında düşme saptanmaktadır. Ölüm hızlarındaki bu düşüş özellikle 1 yaşın altındaki çocuklarda daha belirgindir ve bu durum ORS kullanımında artma, anne sütüne devam ettirilmesi ve sanitasyonun iyileştirilmesi ile ilişkilendirilmektedir (1). İshalde ağızdan sıvı tedavisi, etyolojisi ne olursa olsun vakaların %90-95'inin tedavisinde etkin bir şekilde kullanılırken, damar içi tedavi ancak %5-10'unda gerekmektedir (6).

İshal tedavisinde ilk basamak evde tedavi yöntemidir. Böylece sağlık kuruluşlarına gereksiz başvurular azalacak, kişiye ve devlete tedavi maliyetleri en aza inecektir. Dehidratasyonu olmayan ishallerin sağlık merkezine başvurmadan, evde erken tedavi yapılarak sıvı ve elektrolit kayıplarının yerine konulmasında annelerin tutumları önemlidir. İshal konusunda yeterli bilgiye sahip anneler kolaylıkla evde ishal tedavisini yapabilirler. Annenin davranışı ishallerin hastalığının seyrini önemli ölçüde etkileyebilir. Yanlış gelenek ve görenekler nedeni ile anne sütünün ve sıvı desteğinin ishale neden olduğu düşüncesi ile verilmemektedir (8, 9). Halk arasında ishalleri çocuklara, ishalleri artıracığı endişesi ile su ve sulu gıdalar verilmemesi, hekimler tarafından ağızdan sıvı tedavisi üzerinde yeterince durulmaması, ishallerin uzamasına, ağırlaşmasına

ve buna bağlı komplikasyonların artmasına neden olabilmektedir (10- 12). Bizim çalışmamızda katılımcı annelerin %4,5'i çocukları ishal olduğunda geleneksel yanlış uygulamalar yapmakta idi. İshal olunca hiç müdahale bilmeyen hastalarla birlikte bu oran %8'e kadar yükselmekte idi.

Ülkemizde görülen ishallerin çoğu enfeksiyon nedenleri ile oluşmaktadır. Evlerin akarsu, uygun tuvalet drenajı gibi sağlık koşullarından yoksun olması, yemeklerin hazırlanmasında temizlik kurallarına önem verilmemesi, çocuğa bakan kişilerin kişisel sağlık bilgisinden yoksun oluşu enfeksiyöz ishallerin oluşmasını kolaylaştıran etmenlerdendir (10). Ülkemizde, ishalden korunma ve tedavi ilkelerinin herkes tarafından bilinmemesi ishal mortalitesinin yüksek olmasının nedenlerindedir (9).

Çalışmamıza katılan yedi annenin (%2,8) ishalden çocuğunu kaybettiği öğrenildi. Bozkurt ve arkadaşlarının (13) çalışması ile kıyas edildiğinde bu oran daha düşük olarak bulunmuştur. Bu durumun katılımcı annelerin sosyoekonomik, eğitim düzeyleri ile ilişkili olabileceği düşünüldü.

Ülkemizde 1993 yıllarında yapılan Türkiye Nüfus ve Sağlık Araştırması (TNSA) (14) verilerine göre; eğitimi olmayan annelerin %8'inin ORS kullandığı, %2,9'unun evde ishal sıvısı kullandığı, %48'inin günlük sıvı miktarını artırdığı, ortaokul ve üstü eğitime sahip annelerin %13,8'inin ORS kullandığı, %71,9'unun günlük sıvı miktarını artırdığı bildirilmiştir. TNSA 1998'e (15) göre ise bu oranların benzer olduğu (sırasıyla %12,3, %10,9 ve %54,6), ortaokul ve üstü eğitime sahip annelerin %12,4'ünün ORS kullandığı, %61,7'sinin günlük sıvı miktarını artırdığı ve özellikle de eğitimsiz kadınların sıvı vermeme oranlarının yüksek olduğu (%35,9) saptanmıştır.

Şanlıer ve Aytekin'in (8), 0-3 yaş arası çocuğu olan 679 kadın üzerinde yaptığı anket çalışmasında ise annelerin %39,1'i çocukları ishal olunca ishalleri artıracığı için çocuklarına su vermediği, %2,2'sinin anne sütünü kestiği

ve %59,8'inin ORS vermedikleri saptanmıştı. Annelerin eğitim düzeyleri ile çocuklara ishal diyeti uygulama, ORS, kaynatılmış su verme durumları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştu.

Tokalak ve arkadaşlarının (9) çalışmasına geleneksel veya hiç müdahale etmeyen annelerin oranı ise % 9,7 olarak bildirilmişti. Bizim çalışmamız Tokalak ve arkadaşlarının çalışmasıyla kıyaslandığında daha düşük olarak bulundu.

Taşkın ve arkadaşlarının (10) Elazığ'da, Bozkurt ve arkadaşlarının (13) Gaziantep'te yaptığı 'ishalli çocuğa verilecek sıvı ve/veya anne sütü miktarı artırılmalıdır' diyenlerin oranları sırasıyla %59,2 ve %79,5 olarak bulunmuştur. Çalışmamızda ishalli çocuğa verilecek sıvı miktarı artırılması gerekliliğinin bilen annelerin oranı %93,6 iken emzirilen bebeklerin anne sütünü hakkında %88,4 katılımcı anne sütüne devam edilmesi gerektiğini ifade etmiştir.

Çalışmamızda, ülkemizde yapılan diğer çalışmalara (8-10, 13) göre annelerin ishal hakkındaki bilgi ve davranışlarının daha doğru olduğu saptanmıştır. Bunda katılımcıların sosyoekonomik, eğitim düzeyleri ve sözlü ve yazılı basın gibi ulaşabildikleri bilgilendirme hizmetlerinin etkili olduğu düşüncesindeyiz. Eğitim seviyesi yüksek olan annelerin ağızdan sıvı tedavisini daha çok bildiği ve uyguladığı, anne sütü ile beslenme konusunda ise

uygun davranışlara sahip olduğu ve eğitim seviyesinin etkili bir gösterge olduğu saptandı. Otuz yaşından genç annelerin ishalli çocuklara verilecek anne sütü ve ORS hakkında 30 yaşından büyük annelere göre daha düşük bilgiye sahip oldukları ve deneyim azlığından dolayı anne sütü ile beslenmeye gerekli önemi vermedikleri gözlemlendi.

Yirmibirinci yüzyılda, ülkemizde önemli sağlık sorunlarından biri olan ishalin önlenmesinde ve ilk girişimin doğru olarak yapılmasında annelerin bilinçlendirilmesi önemlidir. İshal basit kişisel hijyen, temiz gıda hazırlanması ile kolaylıkla önlenir. Sabun ile el yıkamak, özellikle ishalli olan çocuklara bakmak ile yükümlü kişiler başta olmak üzere, hastalığın yayılmasının engellenmesinde uygulanması gereken ilk adımlardan biridir. Gıdaların temiz hazırlanması hakkında özellikle çocukların bakımını ve genellikle evde yemek hazırlamasından sorumlu olan anneler gibi seçilmiş kişilere eğitim vermekte sağlık personeline önemli roller düşmektedir.

Sonuç olarak; basın-yayın kuruluşları ve eğitim kurumlarına ilave olarak başta birinci basamak sağlık kuruluşları olmak üzere tüm sağlık çalışanları, gerek ev ziyaretleri gerekirse poliklinik hizmetleri sırasında, gelir seviyesi ve eğitim seviyesi düşük olan anneler başta olmak üzere tüm anneleri ishalden koruma ve tedavisi konusunda bilgilendirmeli, ORS temini ve kullanılmasını artırmaya ve anne sütünü özendirmeye çalışmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Black RE, Morris SS, Bryce J. Where and why are 10 million children dying every year? Lancet 2003; 361: 2226-34.
2. Cheng AC, McDonald JR, Thielman NM. Infectious diarrhea in developed and developing countries. J Clin Gastroenterol. 2005; 39: 757-73.
3. Özmert E, Yurdakök K. Dünyada ve Türkiye'de ishalli hastalıklar. Katkı Pediatri Dergisi. 2000; 21: 1-5.
4. Kanra G, Kara A. İshal patogenezi. Katkı Pediatri Dergisi 2000; 21: 6-15.

5. Sağlık bakanlığı. Türkiye'de anne ve çocukların durumu. Ankara. 1991;176-9.
6. Guerrant RL, Van Gilder T, Steiner TS, Thielman NM, Slutsker L, Tauxe RV, et al. Practice guidelines for the management of infectious diarrhea. Clin Infect Dis. 2001;32:331-51.
7. Kosek M, Bern C, Guerrant. The global burden of diarrhoeal disease, as estimated from studies published between 1992 and 2000. RL Bull World Health Organ 2003; 81: 197-204.

8. Şanlıer N, Aytekin F. Sıfır-üç yaş grunundaki çocuğu bulunan annelerin beslenme ve ishal konusundaki bilgi ve davranışlarının incelenmesi. GÜ Gazi Eğitim Fakültesi Dergisi 2004; 24(3):81-100.
9. Tokalak I, Şıklar Z, Dallar Y, Tanyer G. Çocuk sağlığı ve hastalıkları polikliniğine başvuran çocukların annelerinin ishal konusuna ilişkin bilgi ve uygulamaları. Ege Pediatri Bülteni 1999; 6: 153-9.
10. Taşkın E, Kılıç M, Aydın M, Aygün AD, Kabakuş N. Annelerin ishale karşı tutum ve davranışları. MN-Klinik Bilimler&Doktor 2003; 9: 590-5.
11. Saner G, Süoğlu Ö. Akut ishaller. In Neyzi O, Ertuğrul T (eds). Pediatri. İstanbul. Nobel Tıp Kitabevleri. 2002: 775-82.
12. Köksal G. Gastroenteritler ve beslenme tedavisi. In Köksal G, Gökman H (eds.). Çocuk hastalıklarında beslenme tedavisi. Ankara. Şahin Matbaası. 2000:325-51.

13. Bozkurt A, Özgür S, Özçırpıcı H. Gaziantep'te farklı sosyoekonomik bölgelerde yaşayan evli kadınların ishal konusunda bilgi düzeyleri. Çukurova Tıp Fakültesi Dergisi. 1998; 23: 49- 54.
14. Sağlık Bakanlığı (Türkiye) Hacettepe Üniversitesi Nüfus Etütleri Enstitüsü ve Macro International Inc. 1994. Türkiye Nüfus ve Sağlık Araştırması 1993, Ankara, Türkiye.
15. Türkiye Nüfus ve Sağlık Araştırması 1998, Hacettepe Üniversitesi Nüfus Etütleri Enstitüsü, Measure DHS + Macro International, 1994, Ankara, Türkiye.

SELÇUK ÜNİVERSİTESİ MERAM TIP FAKÜLTESİ KLİNİK BAKTERİYOLOJİ VE İNFEKSİYON HASTALIKLARI KLİNİĞİ'NDE 1990–2004 YILLARI ARASINDA YATIRILARAK İZLENEN AKUT VİRAL HEPATİT OLGULARININ DEĞERLENDİRİLMESİ

Bahar KANDEMİR, Mehmet BİTİRGEN, Emel TÜRK ARIBAŞ

Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Klinik Bakteriyojoloji ve Enfeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalı, KONYA

ÖZET

Amaç: 1990–2004 yılları arasında kliniğimizde akut viral hepatit tanısı ile yatan 561 olgu etyolojik, epidemiyolojik, klinik ve laboratuvar özelliklerinin belirlenmesi amacı ile geriye dönük olarak değerlendirildi. **Gereç ve Yöntem:** Akut hepatit semptom ve bulguları olan hastalarda viral hepatit belirleyicilerinin saptanmasında ELISA ve PCR yöntemleri kullanıldı. **Bulgular:** Olgular 7–77 yaş arasında olup yaş ortalaması 26.76 ± 14.51 idi. Olguların 297'si erkek, 264'ü kadın olup 270'i (%48.2) HAV, 233'ü (%41.5) HBV, 18'i (%3.2) HCV, 3'ü (%0.5) HDV, 1'i (%0.2) HEV, 4'ü (%0.7) HAV+HBV koinfeksiyonu, 3'ü (%0.5) diğer ve 29 tanesi (%5.2) etiyolojisi saptanamayan grupta yer aldı. Hepatit A olgularının en sık sonbahar ve kış aylarında ve daha çok öğrencilerde görüldüğü saptandı. Olguların 377 tanesinde (%67.2) bulaşma yolu saptanamadı. En sık görülen yakınmalar halsizlik (%73.8), sarılık (%67), bulantı (%66.1) ve idrar renginde koyulaşma (%56.9) idi. En sık görülen bulgular ise ikter (%85), hepatomegali (%44) ve splenomegali (%8.2) idi. Ortalama AST değeri 1433.38 ($106-7963$), ortalama ALT değeri 1951.96 ($218-15596$), total bilirubin ortalama değeri ise 9.13 ($1.3-35$) idi. **Sonuç:** Olguların büyük bir kısmında bulaş için herhangi bir risk faktörünün bulunmaması, aşılama ile önlenemez olması hepatit A ve B'ye karşı aşılamanın önemini ortaya koymuştur.

Anahtar kelimeler: Akut hepatit, etiyoloji, epidemiyoloji

Selçuk Tıp Derg 2007; 23: 77-83

SUMMARY

Evaluation of cases with acute viral hepatitis hospitalized between 1990-2004 in the clinic of infectious diseases, Meram Faculty of Medicine, Selçuk University

Aim: Patients who diagnosed acute viral hepatitis between 1990-2004 were evaluated for etiological, epidemiological, clinical and laboratory characteristics, retrospectively. **Material and method:** Patients who had acute symptoms and physical examination findings suggesting acute viral hepatitis were evaluated by ELISA and PCR methods. **Results:** Mean age of the patient group was 26.76 ± 14.51 years (7-77). 297 of the patient groups were male, 270 of them were female. Acute viral hepatitis A, B, C, D, E were diagnosed in 270 (48.2%), 233 (41.5%), 18 (3.2%), 3 (0.5%), 1

Haberleşme Adresi : Dr. Bahar KANDEMİR

Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Klinik Bakteriyojoloji ve Enfeksiyon AD, KONYA

e-posta: tekinbahar@hotmail.com

Geliş Tarihi: 27.09.2006

Yayına Kabul Tarihi: 24.01.2007

(0.2%) patients respectively. Hepatitis A + B coinfection were diagnosed in 4 (0.7%) patients whereas; in 29 patients (5.2%) diagnosis remained obscured. Acute viral hepatitis A was tend to occur in students during autumn and winter. Route of infection could not be identified in 377 (67.2%) patients. Weakness (73.8%), jaundice (67%), nausea (66.1%) and dark urine (56.9%) are the most frequent complaints whereas; jaundice (85%), hepatomegaly (44%) and splenomegaly (8.2%) were the most common signs noted during physical examination. Mean AST, ALT, total bilirubin values were 1433.38 (106-7963), 1951.96 (218-15596), 9.13 (1.3-35) respectively. **Conclusion:** Value of anti-hepatitis A and B virus vaccination is underlined because of lackness of any transmission-associated risk factors in majority of acute viral hepatitis patients.

Key words: Acute hepatitis, etiology, epidemiology

Akut viral hepatit (AVH) karaciğerin nekroinflamatuvar yanıtı ile karakterize bir hastalıdır (1). Günümüzde viral hepatit etkeni olan ve karaciğeri primer olarak hastalandıran başlıca beş tip hepatit virusu A,B,C,D,E saptanmış olmakla birlikte son yıllarda özellikle hepatit G virusu (HGV), Transfusion Transmitted Virus (TTV) ve SEN-V virusları ile oluşan akut hepatitler konusunda araştırmalar sürmektedir (2, 3). Klasik hepatit virusları yanında Epstein Barr Virus (EBV), Cytomegalovirus (CMV), Herpes Simplex Virus (HSV) gibi birçok virus da hepatit etkeni olabilmektedir (4). Akut viral hepatitlerde klinik tablo birbirine benzer; asemptomatik formdan, fulminan infeksiyona kadar değişir (3). A ve E hepatit etkenleri fekal-oral yol ile bulaşan viruslardır. Özellikle A tipi hepatit tüm dünyada yaygın epidemilere neden olabilir ve fulminan hepatit gibi ağır tablolar ile karşımıza çıkabilir (1,2). HEV'ne bağlı fulminan karaciğer yetmezliği sıklığı gebe kadınlarda özellikle üçüncü trimesterde artmaktadır (5). B, C ve D virusları ile oluşan hepatitler ise parenteral yol ile bulaşır ve bu virusların meydana getirdikleri hepatitler akut tabloların yanı sıra kronik karaciğer hastalığı, siroz ve hatta hepatosellüler karsinomaya yol açabilmeleri açısından önem taşımaktadır (3).

Bu çalışmada Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Klinik Bakterioloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Kliniği'nde 1990–2004 yılları arasında akut viral hepatit tanısı ile yatırılarak izlenen hastaların etyolojik, epidemiyolojik, klinik ve laboratuvar özelliklerinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Klinik Bakterioloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Kliniği'nde 1990–2004 yılları arasında yatırılarak izlenen toplam 561 AVH olgusu geriye dönük olarak etyolojik, epidemiyolojik, klinik ve laboratuvar özellikleri açısından değerlendirildi. Akut hepatit tanısı; akut hepatitle uyumlu semptom ve bulguların varlığı ile birlikte serum transaminaz seviyelerinde normale göre en az sekiz kat artış ve uygun viral belirleyicilerin bulunması ile kondu. Akut hepatit semptom ve bulguları olan hastalarda viral hepatit belirleyicisi olarak anti-HAV-IgM, HBsAg, anti-HCV, anti-HDV ve anti-HEV-IgM Sandwich ELISA (Davinci) yöntemi ile, anti-HBc-IgM ELISA (Biochem) ve HCV-RNA Real Time PCR (Intek) yöntemi ile değerlendirildi. Bu testlerin negatif olduğu olgularda CMV, HSV ve EBV antikoru ELISA yöntemi ile araştırıldı. Biyokimyasal testler (AST, ALT, Bilirubin) kolorimetrik yöntemle değerlendirildi. Akut hepatit klinik ve laboratuvar bulguları olan olgulardan Anti-HAV-IgM pozitif olgular akut hepatit A, anti-HBc-IgM pozitif olgular akut Hepatit B, anti-HCV ve/veya HCV-RNA pozitif olgular akut Hepatit C, anti-HAV-IgM ve anti-HBc-IgM pozitifliği bulunan olgular akut hepatit A ve akut hepatit B koinfeksiyonu, anti-HBc-IgM ve anti-delta antikor pozitifliği bulunan olgular delta koinfeksiyonu, HBsAg, anti-HBc-IgG ve anti-delta antikor pozitifliği bulunan olgular delta superinfeksiyonu, anti-HEV-IgM pozitifliği bulunan olgular akut hepatit E, HSV tip 2 IgM ve HSV-DNA pozitifliği bulunan olgular HSV tip 2 hepatiti ve EBV VCA IgM pozitif olgular da EBV hepatiti ola-

rak değerlendirildi. Bu testlerle pozitif bulgu elde edilemeyen olgular da etyolojisi saptanamayan grupta yer aldı.

Veriler SPSS for Windows (Real State Corporation, İngiltere) programına girildi. Aynı programda istatistiksel analizler yapıldı. Analizde χ^2 testi ve Mann-Whitney U testi kullanıldı.

BULGULAR

Değerlendirmeye alınan 561 olgunun 297'si (%52.9) erkek, 264'ü (%47.1) kadın olup ortanca yaş değeri 21 (yaş dağılımı, 7-77) idi. Ortanca yaş değeri Hepatit A olgularında 17 (7-72), Hepatit B olgularında 28 (13-77) idi. Hepatit A'lı ve Hepatit B'li olguların yaşa göre dağılımında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p=0.000$). Serolojik bulgulara göre 561 olgunun 270'i (%48.2) HAV infeksiyonu, 233'ü (%41.5) HBV infeksiyonu, 18'i (%3.2) HCV infeksiyonu, 3'ü (%0.5) HDV infeksiyonu, 1'i (%0.2) HEV infeksiyonu, 4'ü (%0.7) HAV+HBV koinfeksiyonu, 3'ü (%0.5) diğer (2 tanesi HSV Tip 2 ve 1 tanesi EBV hepatiti) ve 29'u (%5.2) etyolojisi saptanamayan grupta yer aldı (Tablo 1). Hepatit D'li olguların 1 tanesi HDV koinfeksiyonu, 2 tanesi de HDV süperinfeksiyonu idi.

Akut viral hepatit olgularının mevsimlere göre dağılım oranlarına bakıldığı zaman sonbahar 198 (%35.3) ve kış 142 (%25.3) aylarında daha fazla görüldüğü saptanmıştır. HAV infeksiyonlarının en sık (%41.9) sonbahar ve (%28.9) kış aylarında görüldüğü ($p<0.001$), hepatit B olgularında ise mevsimlere göre çok fazla bir farklılık görülmediği ($p>0.05$) saptanmıştır (Tablo 2).

Akut viral hepatit olgularının mesleklere göre dağılımına bakıldığı zaman hepatit A olgularında ilk sırayı öğrencilerin (%61.9) aldığı görülmüştür.

Olguların bulaş yollarına bakıldığı zaman 377 olguda (%67.2) bulaş için risk faktörü bulunamamıştır. Hepatit A'lı olguların %74.8'inde infeksiyonun bilinen bir infeksiyon kaynağı olmadan geliştiği görülmüyordu. Tespit edilen sebepler arasında yakın çevrede infeksiyon (%20.4) ilk

Tablo 1. Etkenlere göre AVH olgularının dağılımı

Etken	Sayı	Yüzde (%)
HAV	270	48.2
HBV	233	41.5
HCV	18	3.2
HDV	3	0.5
HEV	1	0.2
HAV+HBV	4	0.7
Diğer	3	0.5
Saptanamayan	29	5.2

sırayı alıyordu. Hepatit B'li olguların %57.1'inde, Hepatit C'li olguların %27.8'inde infeksiyon kaynağı bilinmiyordu. Operasyon, kan transfüzyonu, diş çekim ve tedavisi ilk üç sırayı alan bulaşma yolları idi. Oranlar B hepatitli olgular için sırası ile %16.3, %6.9, %6.9 C hepatitli olgular için %50, %11.1, %5.6 olarak saptandı. Tablo da diğer olarak gösterilen olguların iki tanesi HSV Tip 2 infeksiyonu idi ve eşlerden birisinin HSV hepatiti geçirmesini takiben diğer eşte de 3 ay sonra HSV hepatiti oluşmuştu.

AVH olguların hastaneye yattıkları dönemdeki yakınmaları sıklık sırasına göre halsizlik (%73.8), sarılık (%67), bulantı (%66.1), idrar renginde koyulaşma (%56.9), iştahsızlık (%54.9), kusma (%45.3), karın ağrısı (%31.4), ateş yüksekliği (%15.3), kaşıntı (%11.2), eklem, kas ağrısı (%10.7) ve daha az sıklıkta da gaita renginde açılma, ishal ve kabızlık (Tablo 3) En sık saptanan bulgular ise ikter (%85), hepatomegali (%44), splenomegali (%8.2), ateş yüksekliği (%3.9) ve lenfadenopati (%2.1) idi (Tablo 4).

Akut viral hepatitli olguların hastaneye yatış ortalama AST değeri 1433.38 ± 1181.77 (106-7963), ortalama ALT değeri 1951.96 ± 1435.91 (218-15596), T. bil ortalama değeri 9.13 ± 5.42 (1.3-35) olarak saptandı. Hepatit A ve Hepatit B'li olgularda AST ve ALT değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı fark saptanamazken $p>0.05$, T. Bil değerleri arasındaki fark anlamlı idi (MWU=2805, ($p=0.034$)). Hepatit B'li olgularda T. bil değeri daha yüksekti. Hepatit tiplerine göre ALT, AST ve T. bil değerleri tablo 5'de verilmiştir.

Tablo 2. AVHA ve AVHB olgularının mevsimlere göre dağılımı

	Hepatit A		Hepatit B	
	Olgu	Yüzde (%)	Olgu	Yüzde (%)
İlkbahar	33	12.2	45	19.3
Yaz	46	17.0	67	28.8
Sonbahar	113	41.9	68	29.2
Kış	78	28.9	53	22.7
Toplam	270	100	233	100

Tablo 3. AVH olgularının hastaneye başvurma sebepleri

Yakınmalar	Sayı	Yüzde (%)
Halsizlik	414	73.8
Sarılık	376	67.0
Bulantı	371	66.1
İdrar renginde koyulaşma	319	56.9
İştahsızlık	308	54.9
Kusma	254	45.3
Karın ağrısı	176	31.4
Ateş yüksekliği	86	15.3
Kaşıntı	63	11.2
Eklem-kas ağrısı	60	10.7
Gaita renginde açılma	46	8.2
İshal	26	4.6
Kabızlık	16	2.9

Tablo 4. Hastalarda saptanan bulguların dağılımı

Bulgular	Sayı	Yüzde (%)
İkter	477	85
Hepatomegali	247	44
Splenomegali	46	8.2
Ateş yüksekliği	22	3.9
Lenfadenopati	12	2.1

Tablo 5. Hepatit tiplerine göre ALT, AST ve T Bil değerleri

	Hepatit A	Hepatit B	p
AST (Ort±ss)	1556.2±1336.96	1397.04±1053.07	>0.05
ALT (Ort±ss)	2082.62±1408.0	1977.83±1547.97	>0.05
T. bil (Ort±ss)	8.55±4.69	9.87±6.01	0.034

TARTIŞMA

Akut viral hepatitler tüm dünyada yaygın olarak görülen, karaciğerin en sık rastlanılan hastalıklarından birisidir.

Akut viral hepatitlerde cinsiyet farkı pek beklenmemekle birlikte erkek oranının fazla olduğu bazı çalışmalar mevcuttur (6–9). Bu çalışmada da olguların 297'si (%52.9) erkek, 264'ü (%47.1) kadındı. Akut hepatit A enfeksiyonu gelişmekte olan ülkelerde sıklıkla çocukluk çağında görülmekte iken, gelişmiş olan ülkelerde daha ileri yaşlarda geçirilmekte ve bu yaş grubunda atipik seyir daha fazla görülmektedir (10). HAV enfeksiyonunun en sık 15 yaş altında görüldüğü, bu yaş grubunun büyük bir kısmında da hastalığın anikterik, subklinik seyrettiği söylenebilir (10,11,12). Genç erişkinlerde ise hepatit A enfeksiyonunun % 70-80'i şiddetli ikterik hastalık şeklinde ortaya çıkmaktadır (3,11,12). Bu çalışmadaki akut hepatit A'lı olgularda yaş ortalaması 18.66±6.0 yıl olarak bulundu. Olguların yaşlara göre dağılımı incelendiği zaman Hepatit A olgularının %83'ünü 15-29 yaş arası olguların, %12.6'sını ise 14 yaş ve altı olguların oluşturduğu görülmüştür. Yukarıda literatürlerde bildirilenlerin (10,12) aksine bizim olgularımızın çoğunluğunu erişkin yaş grubundaki hastalar oluşturmuştur. Bunu fakültemizde 14 yaş ve altındaki olguların Enfeksiyon Hastalıkları Kliniği'nden çok Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği'nde takip edilmeleri ile açıklayabiliriz. Akut hepatit B ve C enfeksiyonları erişkin döneminde daha fazla görülmektedir (13,14). Bu çalışmada değerlendirilmeye alınan akut hepatit B olguların çoğunluğunu (%50.6) 15–29 yaş grubundaki genç erişkinler, akut hepatit C'li olguların çoğunluğunu ise (%44.4) 30–44 yaş arası erişkinler oluşturmakta idi.

Gerek dünyada, gerekse Türkiye'de yapılmış olan çalışmalarda erişkinlerde görülen akut viral hepatitler içinde B tipi hepatitler ilk sırayı almaktadır (15,16). Bu çalışmaların aksine Öncü ve arkadaşları (17) tarafından 1996-2001 yılları arasında yapılan ve 103 AVH (16-63 yaşları arasında) vakasını içeren bir çalış-

mada A tipi hepatit %57, B tipi hepatit %40, C tipi hepatit %2 oranlarında rapor edilmiştir ve A tipi hepatit en sık rastlanan hepatit tipi olmuştur.

14 yıllık bir zaman dilimi içerisinde anabilim dalımızda AVH tanısı ile 561 olgu yatırılarak izlenmiş ve A tipi hepatit 270 (%48.2) olgu ile en sık rastlanan hepatit tipi olmuştur. Bu çalışmada A tipi hepatit olgularının daha fazla görülmesinin sebebi hijyen ve sanitasyon şartlarının gittikçe düzelmesi nedeni ile enfeksiyonun görülme sıklığının daha ileri yaşlara kayması olabilir. Ayrıca hepatit A ileri yaşta geçirildiği zaman semptomatik formun daha sık görülmesi ve hastalığın ilk iki haftasında bulaştırıcılığın fazla olmasından dolayı A tipi hepatit olgularını izolasyon amacı ile daha fazla hastaneye yatırdığımızdan bu enfeksiyonu erişkinlerde birinci sırada görmüş olabiliriz. A tipi hepatiti 233 (%41.5) olgu ile B tipi hepatit izlemiştir. B tipi hepatitin bulaşma şekli daha çok parenteral yolla olduğundan, parenteral karşılaşmaların ileri yaşlarda artması sebebi ile 15 yaş üzerinde B tipi hepatitin yoğunlaşması beklenen bir sonuçtur. Çalışmada en sık görülen A ve B hepatiti dışında 3. sırada 18 (%3.2) olguda HCV enfeksiyonu görülmüştür. Hepatit C enfeksiyonunun akut dönemde teşhis edilmesi oldukça güç olup genellikle tanı kronik dönemde konmaktadır. Bunun sebebi olguların büyük bir kısmının anikterik veya subklinik seyretmesidir. Ayrıca HCV-RNA tetkikine sık başvurulmaması ve anti-HCV pozitifliğinin genellikle 8 haftadan sonra ortaya çıkması da teşhisin konmasını güçleştirir. İkterli seyreden akut hepatit C oranı %25'in altındadır (10). Bu çalışmada da AHC oranı %3.2 olarak bulunmuştur. Ülkemizde 1991–1998 yılları arasında yapılmış olan çalışmalarda %1.9–%7.5 arasında oranlar bildirilmiştir (6, 18–20). Ayrıca çalışmada 3 (%0.5) olguda HDV enfeksiyonu, 1 (%0.2) olguda HEV enfeksiyonu, 4 (%0.7) olguda HAV+HBV koinfeksiyonu, 2 (%0.3) olguda HSV tip 2, 1 (%0.2) olguda EBV hepatiti görülmüştür. 29 (%5.2) olguda akut hepatit etiyojisi saptanamamıştır. HDV enfeksiyonu 3 olguda (%0.5) saptanmış olup bir tanesi ko-

enfeksiyon, 2 tanesi de superenfeksiyon olarak tanımlanmıştır. Yapılmış olan diğer AVH olgu çalışmalarında da oranlar %0.4–19.4 olarak bildirilmiştir (6,15,19,20). Çalışmada elde edilen sonuçlar ülkemizde HDV enfeksiyonu için verilen oranlarla benzerlik göstermektedir. Günümüzde tanıdaki gelişmelere rağmen akut ve kronik hepatitlerin %10-15'inde etken belirlenememektedir. Bu çalışmada viral etkenler (hepatit virüsleri, EBV, CMV, HSV tip 1-2) ilaç kullanımı, operasyon öyküsü, otoimmün ve hematolojik hastalıklar açısından araştırılmış olmalarına rağmen 29 (%5.2) olguda akut hepatit etiyojisi belirlenemmiştir. Etiyojisi saptanamayan akut hepatitli olguların bir kısmında tanımlanması yapılmayan diğer etkenlerin sorumlu olabilecekleri düşünülebilir.

Akut hepatit olgularının mevsimlere göre dağılım oranlarına baktığımız zaman sonbahar 198 (%35.3) ve kış 142 (%25.3) aylarında daha fazla görüldüğü saptanmıştır. HAV enfeksiyonlarının en sık (%41.9) sonbahar ve (%28.9) kış aylarında görüldüğü, hepatit B olgularında ise mevsimlere göre çok fazla bir farklılık görülmediği saptanmıştır. HBV enfeksiyonlarında mevsimsel farklılık görülmezken, HAV enfeksiyonları daha çok sonbahar ve kış aylarında görülmektedir (10). Çalışmada elde edilen sonuçlar literatürle uyumlu idi.

Akut viral hepatit olgularının mesleklere göre dağılımına bakıldığı zaman Hepatit A olgularında ilk sırayı öğrencilerin aldığı görülmektedir. HAV enfeksiyonları sağlık koşullarının yetersiz olduğu okul, askeri birlik, kreş gibi toplu yaşanan yerlerde daha yüksek oranlarda görülmektedir (10). Çalışmadaki sonuçlar öğrencilerin HAV enfeksiyonu açısından risk grubu olduğunu göstermekte idi.

Olgular bulaş yollarına göre incelendiği zaman 377 olguda (%67.2) bulaş için herhangi bir risk faktörü bulunamamıştır. Hepatit A'lı olguların %74.8'inde enfeksiyonun herhangi bir enfeksiyon kaynağı tespit edilmeden ortaya çıktığı saptandı. Tespit edilen sebepler içinde yakın çevrede enfeksiyon ilk sırayı almakta idi. HAV kontamine su ve yiyeceklerle

veya kişisel yakın temasla bulaşabilir (21,22). Hepatit A'da parenteral yolla geçiş nadiren görülmektedir. Bu durum viremi döneminde nadiren ortaya çıkabilmektedir (23). Yapılan çalışmada olgularda dış çekim ve tedavisinin %4.4 oranında bulaşma yolu olarak saptanması tesadüfi bir birlikteliği düşündürmektedir. Hepatit B, C ve D infeksiyonlarının başlıca bulaş yolu parenteraldir. Parenteral yol ile bulaşan viruslarda 3 temel bulaşma kalıbı vardır. Perkütan temas, cinsel temas ve perinatal geçiş. Hepatit D'de dış tedavisi ve cerrahi girişime ait bulaş bildirilmemiş olup, kan transfüzyonuna ait rakamların ise oran verilemeyecek kadar düşük olduğu bildirilmiştir (24). Ülkemizde yapılan çalışmalarda bu üç bulaş yolu sıklıkla saptanmıştır (6, 19). Özkurt ve arkadaşlarının (24) yapmış oldukları çalışmada kan transfüzyonu %10, dış tedavisi %5.8, operasyon ise %5.5 oranlarında bulaş için risk faktörü olarak bulunmuştur. Bu çalışmada Hepatit B'li olguların %57.1'inde ve hepatit C'li olguların %27.8'inde infeksiyon kaynağı bilinmiyordu. Operasyon, kan transfüzyonu, dış çekim ve tedavisi ilk üç sırayı alan bulaşma yolları idi. Olguların büyük bir kısmında bulaş öyküsünün olmaması, infeksiyonun hala bilinmeyen geçiş yollarının olabileceğini düşündürmektedir.

Akut viral hepatitli olguların hastaneye başvurdıkları dönemdeki yakınmaları incelendiği zaman sırası ile halsizlik, sarılık, bulantı, idrar renginde koyulaşma, iştahsızlık ve kusmanın en sık görülen yakınmaları oluşturduğu, bu yakınmaları karın ağrısı, ateş yüksekliği, kaşıntı, eklem-kas ağrısı, gaita renginde açılma, ishal ve kabızlık gibi yakınmaların izlediği görülmektedir. Yamazhan ve arkadaşları (25) da hastaların hastaneye başvurdıkları dönemdeki yakınmaları sırası ile halsizlik, sarılık, bulantı-kusma, idrar renginde koyulaşmanın oluşturduğunu, bunları dışkı renginde açılma, karın ağrısı, ateş yüksekliği, eklem-kas ağrısı gibi yakınmaların izlediğini bildirmişlerdir.

Bu çalışmada akut viral hepatitli hastalarda en sık saptanan bulgular ise ikter (%85), he-

patomegali (%44), splenomegali (%8.2), ateş yüksekliği (%3.9) ve lenfadenopati (%2.1) idi. Özkurt ve arkadaşları (24) yaptıkları çalışmada en sık bulguları hepatomegali (%84.2), ikter (%48.5), splenomegali (%34), ateş yüksekliği (%7.4) ve lenfadenopati (%4.1) olarak, Çolpan ve arkadaşları (26) ise en sık rastlanan bulguları ikter (%97.4), hepatomegali (%38.3), ateş yüksekliği (%30.1), splenomegali (%13.7) ve lenfadenopati (%12.3) olarak saptamışlardır.

Akut viral hepatitin semptom ve bulguları nonspesifik olmasına rağmen laboratuvar bulguları karakteristiktir. Viral hepatitlerdeki en önemli özellik transaminaz değerlerinde meydana gelen dramatik yükseliklerdir. Viral hepatitlerde inflamatuvar yanıt plazma membranına yönelik olduğundan ALT düzeyi AST düzeyinden daha yüksek seyrederek (3). Olgularımızın hastaneye başvuru esnasındaki ortalama ALT değeri 1951.96 ± 1435.91 , ortalama AST değeri ise 1433.38 ± 1181.77 olarak bulunmuş olup ALT değerleri daha yüksek seyrediyordu. Hepatit A'lı ve hepatit B'li olguların AST ve ALT değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanamadı ($p > 0.05$). Akut viral hepatitlerde bilirubin seviyeleri de değişiklik göstermektedir. T. bil sıklıkla 10-20mg/dl'ye kadar ulaşabilir. Genel olarak meydana gelen hepatosellüler hasara bağlı olarak direkt ve indirekt bilirubin sıklıkla birlikte yükselir (2). Olguların ortalama T. bil değeri 9.13 ± 5.42 olarak bulundu, hepatit A'lı ve hepatit B'li olguların T. bil değerleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı idi. Hepatit B'li olgularda bilirubin değerleri daha yüksek olarak bulunmuştu ($p < 0.05$).

Sonuç olarak olguların büyük bir kısmında bulaş için herhangi bir risk faktörünün bulunmaması, aşılama ile önlenemez olması hepatit A ve B'ye karşı aşılamanın önemini ortaya koymuştur. Zorunlu olmadıkça kan transfüzyonundan kaçınılması, cerrahi ve dış tedavisinde kullanılan aletlerin dezenfekte edilmesi ve bunların denetiminin yapılması gereklidir.

KAYNAKLAR

- 1-Carey WD, Patel G. Viral hepatitis in the 1990s, part I: Current principles of management. *Cleve Clin J Med* 1992; 59: 317-25.
- 2-Kawai H, Feinstone SM. Acute viral hepatitis. In: Mandell GL, Bennet JE, Dolin R, eds. *Principles and Practice of Infectious Diseases*. 5th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone, 2000: 1279-97.
- 3-Yenen OŞ. Akut viral hepatitler. In: Willke Topçu A, Söyletir G, Doğanay M, eds. *İnfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi*. 2.Baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, 2002: 820-35.
- 4-Yousfi MM, Douglas DD, Rakela J. Other hepatitis viruses In: Zakım D, Thomas D, editors. *Hepatology a textbook of liver disease*. 4th ed. Philadelphia: Saunders, 2003:1063-72.
- 5-Aygen B. Hepatit E virusu. In: Willke Topçu A, Söyletir G, Doğanay M, eds. *İnfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi*. 2. baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, 2002: 1401-5.
- 6-Taşova Y, Saltoğlu N, İnal AS, Yılmaz G, Dündar İH. Akut viral hepatitli 66 olgunun değerlendirilmesi. III. Ulusal Viral Hepatit Simpozyumu, Program ve Kongre Kitabı. Ankara: 7-9 Kasım 1996, S: 83.
- 7-Mert A, Dumankar A, Tabak F. Akut viral hepatit olgularının değerlendirilmesi. III. Ulusal Viral Hepatit Simpozyumu, Program ve Kongre Kitabı. Ankara: 7-9 Kasım 1996, S: 80.
- 8-Akbulut A, Kılıçoğlu A, Felek S, Kalkan A, Kılıç SS. Akut viral hepatit A olgularının değerlendirilmesi. IV. Ulusal Viral Hepatit Simpozyumu, Program ve Kongre Kitabı. Ankara: 4-6 Kasım 1998, S: 197.
- 9-Toti M, Almi P, Galgani P, Gornelli A, Pippi L, Rubino M, Baggiano Ca. Epidemiologico-clinical considerations on a case file of acute hepatitis observed 1980-1983. *Boll Ist Siorer Milan* 1985; 64: 463-7.
- 10-Akbulut A. HAV enfeksiyonu. In: Tekeli E, Balık İ, eds. *Viral Hepatit 2003*. Ankara: Viral Hepatitle Savaşım Derneği, 2003: 58-84.
- 11-Koff RS. Clinical manifestations and diagnosis of hepatitis A virus infection. *Vaccine* 1992; 10: 15-7.
- 12-Wan Steenberg JE, Tjon G, van den Hoek A, Kokek A, Coutinho RA, Bruisten SM. Two years prospective collection of molecular and epidemiological data shows limited spread of hepatitis A virus outside risk groups in Amsterdam, 2000-2002. *J Infect Dis* 2004; 189: 471-82.
- 13-Taşyaran MA. HBV enfeksiyonu epidemiyolojisi. In: Tekeli E, Balık İ, eds. *Viral Hepatit 2003*. Ankara: Viral Hepatitle Savaşım Derneği, 2003:121-8.
- 14-Akkız H. Epidemiyoloji ve korunma (HCV). In: Tekeli E, Balık İ, eds. *Viral Hepatit 2003*. Ankara: Viral Hepatitle Savaşım Derneği, 2003; 199-221.
- 15-Mıstık R, Balık İ. Türkiye'de viral hepatitlerin epidemiyolojik analizi. In: Kılıçturgay K, Badur S, eds. *Viral Hepatit 2001*. İstanbul: Viral Hepatitle Savaşım Derneği, 2001: 10-55.
- 16-Liaw YF, Chu CM, Huang MJ, Chen TJ, Lin DY. The etiology of acute viral hepatitis in an endemic area of hepatitis A and B. *Am J Trop Med Hyg* 1983; 32: 1401-6.
- 17-Öncü S, Ertuğrul B, Çağatay A, Eraksoy H, Özsüt H, Çalangu S. Erişkin hastalarda akut viral hepatit epidemiyolojisi değişiyor mu? *Viral Hepatit Derg* 2002; 8: 514-7.
- 18-Geyik MF, Demirel M, Ayaz C, Kökoğlu ÖF, Hoşoğlu S. Akut viral hepatitlerin klinik ve laboratuvar yönünden değerlendirilmesi. IV. Ulusal Viral Hepatit Simpozyumu, Program ve Kongre Kitabı: Ankara: 4-6 Kasım 1998, S: 123.
- 19-Göktaş P, Özsoy G, Dağ Z, Ertem SA, Özyürek S, Karagül E, Akut viral hepatitli olgularda etyolojik dağılım. III. Ulusal Viral Hepatit Simpozyumu, Program ve Kongre Kitabı. Ankara: 7-9 Kasım 1996, S: 79.
- 20-Kurultay N, Ural S, Alicoşkun N, Türker M, Kaptan F, Gülfidan G. İzmir Atatürk Eğitim Hastanesi'nde 1993-1996 yılları arasında intaniye kliniğine yatırılan 230 akut viral hepatit olgusunun tiplendirilmesi. III. Ulusal Viral Hepatit Simpozyumu, Program ve Kongre Kitabı. Ankara: 7-9 Kasım 1996, S: 81.
- 21- Hoofnagle JH, di Bisceglie AM. Serologic diagnosis of acute and chronic viral hepatitis. *Semin Liver Dis* 1991; 11: 73-83.
- 22-Teo CG. The virology and serology of hepatitis: an overview. *Commun Dis Rep CDR Rev* 1992; 2: 109-14.
- 23-Kaff RS. Hepatitis A and E. In: Zakım D, Thomas D, editors. *Hepatology a textbook of liver disease*. 4th ed. Philadelphia: Saunders, 2003: 939-58.
- 24-Özkurt Z, Erol S, Ertek M, Taşyaran MA. Akut viral hepatit olgularının değerlendirilmesi. *Viral Hepatit Derg* 2001; 7: 379-82.
- 25-Yamazhan T, Arda B, Tunçel M, Taşbakan M, Gökençin D, Ertem E ve ark. Akut hepatitli olgularımızın değerlendirilmesi: retrospektif bir inceleme. *Viral Hepatit Derg* 2001; 7: 294-7
- 26-Çolpan A, Bodur H, Erbay A, Akıncı E, Öngürü P, Eren S. Akut viral hepatit olgularının değerlendirilmesi. *Viral Hepatit Derg* 2003; 8: 20-4.

PROPOFOL ENJEKSİYON AĞRISININ ÖNLENMESİNDE SUFENTANİLİN ETKİNLİĞİNİN SAPTANMASI

Tuba Berra ERDEM, Hale BORAZAN, Sema TUNCER, Şeref OTELCİOĞLU

Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı, KONYA

ÖZET

Amaç: Propofol gününbirlik anestezide indüksiyon ve sedasyon amaçlı oldukça sık kullanılan bir anesteziiktir, enjeksiyon ağrısı problemiyle sıkça karşılaşılmaktadır. Propofol enjeksiyon ağrısını önlemede opioidler etkili bulunmuştur. Bu çalışmada selektif bir μ reseptör agonisti olan ve analjezik etkinliği fentanilin 5-10 katı kadar olan sufentanilin, propofol ağrısına etkisini gösteren bir çalışmaya literatürde rastlanmadığından bunun belirlenmesi amaçlanmıştır. **Gereç ve yöntem:** Genel anestezi altında elektif cerrahi geçirecek olan 60 hasta etik kurul onayını takiben rastgele iki gruba ayrılıp, propofol enjeksiyonundan önce ilk gruba 2ml serum fizyolojik, ikinci gruba 5 μ g (2ml) sufentanil verildi. Bu ajanlar, her hastaya el sırtından açılan 20 G kanülden intravenöz yolla 10-20 saniyede yapıldı. Daha sonra oda ısısındaki propofolden 5 ml verildi. Ağrı sözlü olarak dört puanlı skala ile, ağrı yok (0), hafif (1), orta (2), şiddetli (3), değerlendirildi. **Bulgular:** Demografik verilerde iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu. Serum fizyolojik grubunda ağrı insidansı (%80), sufentanil (%46,7) grubundan yüksekti ve istatistiksel olarak anlamlıydı ($p < 0,05$). **Sonuç:** Propofol enjeksiyonu öncesinde yapılan 5 μ g sufentanilin enjeksiyon ağrısını azaltmaktadır. Bu nedenle sufentanilin propofol enjeksiyonu öncesi kullanımının faydalı olacağını düşünmekteyiz.

Anahtar kelimeler: Propofol, opioid, sufentanil, ağrı.

Selçuk Tıp Derg 2007; 23: 85-89

SUMMARY

Determining the effect of sufentanil on propofol injection pain

Aim: Propofol is a frequently used anesthetic in outpatient anesthesia and pain is often experienced when propofol is injected. Opioids are effective in preventing the propofol pain injection. In this study it's aimed to evaluate effectivity of sufentanil, a selective μ receptor agonist 5-10 times more effective analgesic than fentanyl, in propofol injection pain. **Material and method:** Sixty patients scheduled for elective surgery under general anesthesia were randomly allocated to one of two groups to receive either saline 2 ml or 5 μ g sufentanil before propofol was injected. Each patient was given one of these agents intravenous via 20 G cannula on the dorsum of the hand in 10-20 second. Then 5 ml propofol at room temperature was injected. Pain was assessed verbally and scored none (0), mild (1), moderate (2), severe (3). **Results:** There was no statistically difference in demographic datas between two groups. In saline group, the incidence of pain (% 80) was higher than in the

Haberleşme Adresi : **Dr. Tuba Berra ERDEM**

Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon AD, KONYA

e-posta: **erdemtugba@hotmail.com**

Geliş Tarihi: **20.06.2005** Yayına Kabul Tarihi: **01.12.2006**

sufentanil group (%46,7) the result was statistically significant ($p < 0,05$). **Conclusion:** Pretreatment with 5µg sufentanil was effective in reducing the propofol injection pain. So, we thought that sufentanil can be useful for preventing propofol injection pain.

Key words: Propofol, opioid, sufentanil, pain.

Propofol günübürlük cerrahide indüksiyon ve sedasyon amaçlı oldukça sık kullanılan bir anesteziyektir (1,2). Enjeksiyonu sırasında yol açtığı ağrı ve rahatsızlık oldukça sıktır; %28-90 oranında görülür (3). Bu ağrıyı azaltmak için pek çok metod denenmiştir. Çeşitli lokal anesteziyeler, metoklopramid, tramadol, ketamin, ondansetron, granisetron, efedrin bu amaçla kullanılmıştır. (1-9). Propofol solüsyonunun dilüe edilmesi, soğutulması ve daha geniş olan venöz yollardan enjekte edilmesi de kullanılan diğer yöntemlerdir (9).

Opioidler santral sinir sistemi ve diğer dokularda bulunan spesifik reseptörlere bağlanarak etki eden, primer olarak analjezi amaçlı kullanılan ajanlardır. Opioidler anestezi uygulamasında preoperatif medikasyon, analjezi, anestezi indüksiyonu ve idamesinde kullanılırlar. Yapısal olarak doğal (morfin) ve sentetik (meperidin, fentanil, sufentanil, alfentanil, remifentanil) olmak üzere iki gruba ayrılırlar. Sufentanil, fentanilin bir tienil derivativesi olup, oldukça selektif bir μ reseptör agonistidir. Analjezik etkinliği fentanilin 5-10 katı kadardır (10). Sufentanil, dengeli anestezinin bir komponenti olarak günlük anestezi pratiğinde ve postoperatif ağrıyı önlemek için kullanılır. Yağda çözünürlüğü oldukça yüksek olup etkisi 10-25 dakika sürer.

Bu çalışmadaki amacımız günlük anestezi uygulamalarımızda oldukça sık olarak kullandığımız propofolün enjeksiyon ağrısını önlemede sufentanilin etkin olup olmadığını belirlemektir.

GEREÇ VE YÖNTEM

Elektif cerrahi geçirecek olan, ASA I-II grubunda, 18-65 yaş arası, 45 kg'ın üzerinde olan 60 olgu Selçuk Üniversitesi Etik komite izni alındıktan sonra çalışmaya dahil edildi. Çalışma ilaçlarına karşı allerjisi olanlar, kalp yetmezliği,

karaciğer yetmezliği, böbrek disfonksiyonu, kardiyak aritmi ve blokları ya da ağır bronşiyal astımı olanlar ve iletişim kurmada güçlük yaşanan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Hastalara çalışma anlatılıp hasta onam formu alındıktan sonra çalışmaya dahil edildiler.

Çalışmaya dahil edilen hastalar; Grup S: Sufentanil, Grup SF: Serum Fizyolojik olmak üzere randomize olarak 2 Gruba ayrıldı. Toplam volüm 2 ml olacak şekilde, Grup S'e 5µg sufentanil, Grup SF'e ise serum fizyolojik uygulandı. Randomizasyon kura yöntemiyle belirlendi. Hastalar herhangi bir premedikasyon uygulanmadan operasyon odasına alındıktan sonra noninvaziv kan basıncı (NİKB), elektrokardiyogram (EKG) ve puls oksimetre ile monitorize edildi. Monitorizasyonu takiben kalp atım hızı, sistolik, diastolik ve ortalama arter basıncı (KAH, SAB, DAB, OAB) bazal değerleri kaydedildi. Dominant olmayan el sırtından 20 G kalınlığında damar yolu açıldı. Diğer elin dorsumundan da sıvı infüzyonu için başka bir damar yolu açıldı.

Çalışma ilacı uygulandıktan 30 saniye sonra, 5 ml %1'lik propofol (Fresenius Kabi, Hamburg, Germany) 10-20 saniye süresince yavaş intravenöz (IV) enjeksiyon şeklinde uygulandı. Propofol miktarı hastanın bilincinin açık olması ve ağrının derecesini kesin olarak belirleyebilmesi için 5 ml ile sınırlandırıldı. Tüm ilaçlar oda sıcaklığında hazırlandı ve hazırlandıktan sonra 30 dakika içinde kullanıldı. Anestezi indüksiyonuna toplam doz 2mg/kg olacak şekilde propofolle devam edildi. Trakeal entübasyon 0,1 mg/kg veküronyum ile sağlandı. Anestezi idamesinde %50 oksijen -%50 nitroz oksit karışımı içerisinde %2-2,5 sevofluran kullanıldı. Analjezi indüksiyonu ve idamesi için sufentanil 0,5 µg/kg'a tamamlandı, gerektiğinde 10-25 µg ek doz yapıldı.

Propofol enjeksiyonu süresince hastalar şid-

detli ağrıyı gösteren sesli cevap, kol çekme, yüz buruşturma ve gözyaşı gibi davranışsal bulgular açısından gözlemlendi. Ağrı 4 puanlık bir skala ile değerlendirildi: 0= ağrı yok, 1= hafif ağrı (ağrıyı gösteren herhangi bir davranışsal bulgu olmaksızın ağrı sorgulamasına müspet cevap), 2= orta derece ağrı (ağrıyı gösteren herhangi bir davranışsal bulguyla beraber ağrı sorgulamasına müspet cevap), 3= şiddetli ağrı (yüksek sesli cevap, kol çekme, yüz buruşturma veya gözyaşı gibi ağrıyı gösteren davranışsal bulgular)(11).

İstatistiksel değerlendirmede SPSS 10.0 programı kullanıldı. Yaş, cinsiyet, kilo ve olguların ASA sınıfları ve VAS'ları arasındaki ilişki ki-kare testi ile değerlendirildi ve gerektiğinde Fisher exact testi uygulandı. Tüm istatistiksel değerlendirmelerde $p < 0.05$ değerleri anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Olguların demografik verileri benzer bulundu ($p > 0.05$) (Tablo 1). Propofol enjeksiyon ağrı insidansı her iki grup karşılaştırıldığında serum fizyolojik grubunda %80 (24), sufentanil grubunda %46,7 (14) bulundu. Serum fizyolojik grubunda %30 (6) hastada hafif, %20 (6) hastada orta, %30 (9) hastada şiddetli derecede ağrı gözlemlendi. Sufentanil grubunda %30 (9) hastada hafif, %10 (3) hastada orta, %6,7 (2) hastada şiddetli derecede ağrı gözlemlendi (Tablo 2). Buna göre sufentanil grubunda ağrı olmayanların sayısı istatistiksel anlamlı olarak daha yüksekti ($p < 0,05$) (Tablo 2). İki grup arasında ağrının şiddete göre dağılımında fark yoktu ($p > 0,05$) (Tablo 3).

Operasyon sonrası ilk 24 saat içerisinde her iki grupta da ağrı, ödem, kızarıklık ve yanma gibi bir komplikasyon gözlenmedi.

TARTIŞMA

Bir tienil fentanil derivesi olup, oldukça selektif bir μ reseptör agonisti olan ve analjezik etkinliği fentanilin 5-10 katı kadar olan sufentanilin, propofol ağrısına etkisini gösteren bir çalışmaya literatürde rastlayamadık. Bu çalışmada bunu belirlemeyi amaçladık ve propo-

Tablo 1: Olguların demografik verileri

	GRUP SF (n=30)	GRUP S (n=30)
YAŞ	50,8±16,7	50,1±18,1
CİNSİYET (E/K)	13/17	12 / 18
AĞIRLIK(kg)	72,8±12,5	72,4±14,3
ASA (I/II)	12 / 18	13 / 17

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

Tablo 2: Propofol enjeksiyonu sırasındaki ağrı insidansı

	AĞRI YOK(%)	AĞRI VAR(%)
GRUP SF	6 (%20,0)	24 (%80,0)
GRUP S	16 (%53,3)*	14 (%46,7)

* $p < 0,05$: Grup S'de ağrı olmayan hasta sayısı anlamlı olarak yüksektir.

Tablo 3: Propofol enjeksiyonu sırasındaki ağrı insidansının grup içi dağılımı

	HAFIF (1)	ORTA (2)	ŞİDDETLİ (3)
GRUP SF	9 (%30)	6 (%20)	9 (%30)
GRUP S	9 (%30)	3 (%10)	2 (%6,7)

Gruplar arası verilerin istatistiksel karşılaştırılması. İki grup arasında ağrının şiddete göre dağılımında fark yoktur.

fol enjeksiyonu öncesi yapılan 5 μ g IV sufentanilin ağrı insidansını azalttığını gösterdik ($p < 0,05$).

Propofol enjeksiyonu sırasında meydana gelen ağrının mekanizması ve nasıl önleneceği halen tartışmalıdır (12,13,14). Kullanıma girildiğinden bu yana enjeksiyon ağrısı klinikte problem olarak karşımıza çıkmaktadır (15). Propofol deriyi, mukoz membranları ve venöz intimayı irrite eden, fenol grubu ideal bir IV anestezi ajanıdır (6). Propofol endotele indirekt olarak etki ederek kinin kallikrein sistemini aktive eder ve bradikinin salınımına yol açar; venöz dilatasyon ve hiperpermeabilite artışına yol açarak serbest sinir uçları ve propofolün aköz fazı arasındaki ilişkiyi arttırarak ağrıya yol açar (12,13). Propofol enjeksiyonu sırasında meydana gelen ağrının mekanizması tam olarak açıklanamamakla birlikte etkileyen birçok

faktörün varlığı bilinmektedir. Bunlar; enjeksiyonun el dorsalindeki venlerden yapılması, propofolün ısı, ilacın verilme hızı, aköz faz propofol konsantrasyonu, kanın tamponlama etkisi, opioid ve lokal anestetik gibi ajanlarla birlikte verilmesidir (16). Erişkinlerde propofol enjeksiyonunda ağrı insidansı % 28-90 arasındadır (3). Bu ağrıyı azaltmak için birçok yöntem uygulanmışsa da klinikte en sık kullanılanı propofol enjeksiyonu öncesinde IV lidokain yapılmasıdır. Amid yapısında bir lokal anestetik olan lidokain, kinin kaskadını stabilize ederek bu indirekt etki ile ağrı insidansını azaltmaktadır (14).

Karakaya ve ark'ları (17) propofolle %64 olan ağrının öncül olarak ketamin yapıldığında %18'e indiğini göstermişler. Uğur ve ark'ları (18) da subanestetik dozdaki ketaminin ağrıyı azalttığını göstererek Karakaya'nın bulgularını desteklemişlerdir.

Laringeal maske ile havayolu uygulaması için kullanılan propofolün MgSO₄ ve fentanille kombinasyonunun karşılaştırıldığı bir çalışmada; Yöndem ve ark'ları (19) 1,24 mmol MgSO₄'ın kontrol grubuna göre, 2,48 mmol MgSO₄'ın ise fentanil ve kontrol grubuna göre anlamlı olarak propofol enjeksiyon ağrısını azalttığını göstermişlerdir.

Enjeksiyonun yavaş yapılması da endotel ile propofolün aktif komponentinin etkileşimini uzatarak daha fazla ağrı oluşturmaktadır. Scott ve arkadaşları (12) yaptıkları çalışmada enjeksiyonun yavaş yapıldığında ağrının arttığını göstermişlerdir. Niazi ve arkadaşları (14) ise verilen toplam enjeksiyon hızının 10-20 sn. olduğunda ağrının azalacağı ya da gecikeceğini bildirmişlerdir. Enjeksiyon hızı 10-20 sn arasında olduğunda ağrı insidansının azaldığı yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (20). Ayrıca propofol emülsiyonuna lidokainin eklenerek enjekte edilmesinin de emülsiyonu stabilize ederek ağrı insidansını azalttığı Liley ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada gösterilmiştir (21).

Huang ve arkadaşları (22) ise çalışmalarında kanülasyondan IV sıvı verilmesinin de ağrıyı

etkilediğini, hızlı giden sıvının propofolü daha dilüe ederek damar çeperiyle temasını azalttığını ve daha az ağrı olduğunu bildirmişlerdir. Çalışmamızda enjeksiyon hızı 10-20 saniye sürsünce yavaş iv enjeksiyon şeklinde ayarlanmış, ağrı insidans sorgulaması ise enjeksiyon sonrası 20-30 saniyeye kadar yapılmıştır ki bu da literatürde belirtilen enjeksiyon hızına uymaktadır. Hızın bu şekilde ayarlanmasındaki amaç propofolün geciken ağrı etkisinin değerlendirilebilmesidir. Çünkü temas ile oluşan kininler, enjeksiyon ağrısındaki bu indirekt etkiden sorumlu tutulmuştur (22).

Alfentanil, fentanil gibi opioidlerin propofol enjeksiyon ağrısını azalttığı gösterilmiştir (2,3). Remifentanil, fenilpiperidin grubu ultra kısa etkili bir opioiddir; alfentanilden 20-30 kat daha etkili olup aynı etkilere sahiptir (23-24). Başaranoğlu ve arkadaşları (25) 1 µg/kg remifentanil ve fentanilin propofol enjeksiyon ağrısını önlemedeki etkinliğini karşılaştırmışlar ve fark bulamamışlar. Roehm ve arkadaşları (26) ise 25 µg/kg remifentanil infuzyonuyla 40 mg lidokaini karşılaştırmışlar ve remifentanilin lidokain kadar etkili olduğunu göstermişler. İyilikçi ve ark'ları (27) da remifentanil ve alfentanili karşılaştırmışlar; alfentanilin remifentanilden daha etkili olduğunu ve remifentanilin en az 0,02 mg'nın etkin olduğunu göstermişlerdir. Opioidler etkilerini santral ya da periferik olarak gösterirler (2). Opioid reseptörleri dorsal kök gangliyonunda, primer afferent sinirlerin merkez terminallerinde, periferik µ reseptör ve terminallerinde yer alırlar. Enjeksiyon ağrısının opioidlerle azalmasında periferik µ reseptörleriyle etkileşimin rolü olabilir (24). Biz de çalışmamızda bir opioid olan sufentanilin 5 µg'lık dozunun serum fizyolojik grubunda %80 olan ağrıyı %46,7'ye düşürdüğünü ve bunun istatistiksel olarak anlamlı olduğunu bulduk (p< 0,05).

Sonuç olarak, 5 µg sufentanil propofol ağrısını önlemede etkin bulunmuştur. Ancak, sufentanilin propofol ağrısına etkisini araştıran daha geniş hasta popülasyonu ile daha farklı dozlarda çalışmalar yapılmasına ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. Smith I, White PF, Nathanson M., Gouldson R. Propofol. An update on its clinical use. *Anesthesiology* 1994; 81: 1005-43
2. Tan CH, Onsiong MK. Pain on injection of propofol. *Anaesthesia* 1998, 53: 468-76.
3. Nathanson MH, Gajraj NM, Russel JA. Prevention of pain on injection of propofol: a comparison of lidocaine with alfentanil. *Anesth Analg* 1996; 82:469-71.
4. Tan CH, Onsiong MK, Kua SW. The effect of ketamine pretreatment on propofol injection pain in 100 women. *Anaesthesia* 1998; 53: 302-5
5. Shipton EA. Tramadol—Present and future. *Anaesth Intensive Care* 2000;28: 363-74.
6. Ambesh SP, Dubey PK, Sinha PK. Ondansetron pretreatment to alleviate pain on propofol injection: A randomized, controlled, double-blinded study. *Anesth Analg* 1999;89 :197-2.
7. Eriksson M, Englesson S, Niklasson F, Hartvig P: Effect of lignocaine and pH on propofol-induced pain. *Br J Anaesth* 1997;78: 502-6.
8. Cheong MA, Kim KS, Choi WJ: Ephedrine reduces the pain from propofol injection. *Anesth Analg* 2002;95 :1293-6.
9. Dubey PK, Prasad SS: Pain on injection of propofol: the effect of granisetron pretreatment. *Clin J Pain* 2003;19:121-4.
10. Willens JS, Myslinski NR: Pharmacodynamics, pharmacokinetics, and clinical uses of fentanyl, sufentanil, and alfentanil. *Heart Lung* 1993; 22:239-51
11. Memis D, Turan A, Karamanlioglu B, Sut N, Pamukcu Z. The use of magnesium sulphate to prevent pain on propofol injection. *Anesth Analg* 2002;95:606-8.
12. Scott RP, Saunders DA, Norman J. Propofol: clinical strategies for preventing the pain of injection. *Anaesthesia* 1988;43: 492-4.
13. Coderre TJ, Katz J, Vaccarino AL, Melcack R. Contribution of central neuroplasticity to pathological pain: review of clinical and experimental evidence. *Pain* 1993; 52: 259-85.
14. Niazi A, Galvin E, Elsaigh I, Wahid Z, Harmon D, Leonard I. A Combination of lidocaine and nitrous oxide in oxygen is more effective in preventing pain on propofol injection than either treatment alone. *Eur J Anaesth* 2005; 22:299-302.
15. Yew WS, Chang SY, Tan KH, Goh MH. The Effects of Intravenous Lidocaine on Pain During Injection of Medium- and Long Chain Triglyceride Propofol Emulsions. *Anesth Analg* 2005; 100:1693-5.
16. Aşık İ, Yörükoğlu D, Gülay I, Tulunay M. Pain on injection of propofol: comparison of metoprolol with lidocaine. *Eur J Anaesth* 2003; 20:487-9.
17. Karakaya D, Barış S, Koç M, Tür A. Propofole bağlı enjeksiyon ağrısının önlenmesinde ketamin ve prilokainin etkinliği. *Türk Anest Rean Cem. Mecmuası* 2001;29: 420-3.
18. Uğur B, Erpek G, Aydın ON. Subanestezi dozunda ketaminin, propofolün oluşturduğu ağrıya ve hemodinamik değişikliklere etkisi. *Türkiye Klinikleri J Anest Reanim* 2005; 3: 59-65
19. Yöndem Zİ, Akıncı SB, Salman N, Sarıcaoğlu F, Coşkun F, Aypar Ü. Propofol induksiyonunda laringeal maske uygulamasında Magnezyum sülfat ile Fentanilin karşılaştırılması. *Türkiye Klinikleri J Anest Reanim* 2006; 4: 73-9.
20. Tan CH, Onsiong MK. Pain on injection of propofol. *Anaesthesia* 1998; 53:468-76
21. Liley EM, Isert RP, Carasso ML, Kennedy RA. The effect of the addition of lignocaine on propofol emulsion stability. *Anaesthesia* 1996; 51:815-8.
22. Huang CL, Wang YP, Cheng YJ, Susetio L, Liu CC. The effect of carrier intravenous fluid speed on the injection pain of propofol. *Anesth Analg* 1995; 81:1087-8.
23. Glass PS, Gan TJ, Howell S: A review of the pharmacokinetics and pharmacodynamics of remifentanil. *Anesth Analg* 1999; 89 (4 suppl): 7-14.
24. Sebel PS, Hoke JF, Westmoreland C, Hugg CC Jr, Muir KT, Szlam F: Histamine concentrations and hemodynamic responses after remifentanil. *Anesth Analg* 1995;80:1990-3.
25. Başaranoğlu G, Erden V, Delatioğlu H: Reduction of pain on injection of propofol. A comparison of fentanyl with remifentanil. *Anesth Analg* 2002; 94: 1040-1.
26. Roehm KD, Piper SN, Maleck WH, Boldt J: Prevention propofol induced injection pain by remifentanil: a placebo controlled comparison with lidocaine. *Anaesthesia* 2003;58:165-70.
27. İyilikçi L, Balkan BK, Gökeli E, Günerli A, Ellidokuz H. The effects of alfentanil or remifentanil pretreatment on propofol injection pain. *J Clin Anesth* 2004; 16: 499-502.

PULMONER HYALİNİZE GRANÜLOMA

Yaşar ÜNLÜ¹, Ceyhan UĞURLUOĞLU², Pınar KARABAĞLI¹, Hüseyin KILIÇ¹, Mehmet Akif TERCAN³

¹ S. B. Meram Eğitim ve Araştırma Hastanesi Patoloji Uzmanı,

² S. B. Konya Numune Hastanesi Patoloji Uzmanı,

³ S.B. Meram Eğitim ve Araştırma Hastanesi Göğüs Cerrahisi Uzmanı, KONYA

ÖZET

Amaç: Bir pulmoner hyalinize granüloma (PHG) olgusunu sunmak. **Olgu Sunumu:** 48 yaşında kadın hastanın tesadüfen çekilen direkt akciğer grafisinde bilateral kitle gölgeleri izlendi. Hastada klinik bulgu yoktu. Açık akciğer biyopsisi ile çıkarılan iki nodülün kesit yüzeyleri homojendi. Hyalinize kollajen demetler ve kronik inflamatuvar hücre infiltrasyonunun varlığı ile olguya histopatolojik olarak pulmoner hyalinize granüloma tanısı kondu. **Sonuç:** Nadir görülen bu benign hastalığın multipl pulmoner nodüllerin ayırıcı tanısında hatırlanmasına dikkat çekmek amacıyla olgu sunuldu.

Anahtar kelimeler: Pulmoner hyalinize granüloma, pulmoner nodül, multipl pulmoner nodüller.

Selçuk Tıp Derg 2007; 23: 91-94

SUMMARY

Pulmonary hyalinizing granuloma

Objective: To present a case of pulmonary hyalinizing granuloma (PHG). **Case Report:** The patient was a 48-year-old female who had abnormal chest X ray showing bilateral mass shadows incidentally. She was asymptomatic. Subpleural two nodules removed by open lung biopsy revealed a homogenous cut surface. Histological diagnosis was PHG consisting hyalinized collagen fibers and bundles infiltrated with chronic inflammatory cells. **Conclusion:** The case was presented to attract attention to take this rarely benign disease in to account in the differential diagnose of multiple pulmonary nodules.

Key words: Pulmonary hyalinizing granuloma, pulmonary nodule, multiple pulmonary nodules.

Pulmoner hyalinize granüloma (PHG) nadir görülen, akciğerin noninfeksiyöz lezyonlarından. Kesin etiyolojisi bilinmemekle birlikte, etken olarak otoimmün fenomen üzerinde durulmaktadır (1-3). Olguların yaklaşık yarısında daha önce mikobakteriyel ve fungal antijenlerle karşılaşma öyküsü vardır (4, 5).

Olguların çoğunda semptom olarak öksürük, dispne, göğüs ağrısı, hemoptizi, ateş ve halsizlik izlenmekle beraber, asemptomatik de olabilir (2, 6).

PHG'lar sıklıkla orta yaş grubunda görülürler (4). Radyolojik görünümü ile diğer multipl

Haberleşme Adresi : **Dr. Yaşar ÜNLÜ**

S.B. Meram Eğitim ve Araştırma Hastanesi Patoloji Uzmanı, Meram/KONYA

e-posta: **yasarunlu66@hotmail.com**

Geliş Tarihi: **12.10.2006**

Yayına Kabul Tarihi: **07.12.2006**

pulmoner "coin" lezyonlar ile karışabilirler. Ayırıcı tanıda metastatik lezyonlar yanında tüberküloz, sarkoidoz, amiloid tümörler, romatoid nodüller ve plazma hücreli granülomlar düşünülmelidir (4, 7, 8). Nodüller lokal rezeksiyon ile tedavi edilirler. Bu hastalık öldürücü olmamakla birlikte, mevcut nodüllerde büyüme ya da özellikle bilateral vakalarda yeni nodül gelişmesi şeklinde ilerleme gösterebilir (2).

OLGU

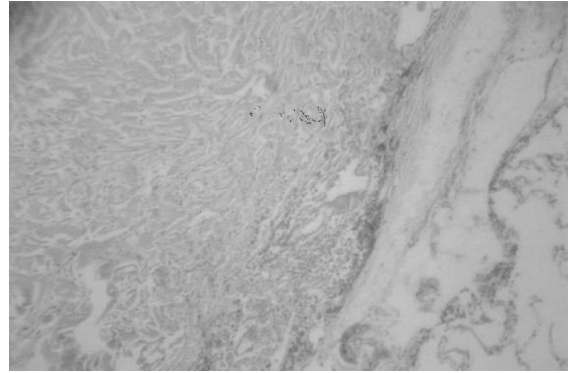
48 yaşında bayan hastanın safra kesesi ameliyatı öncesi çekilen rutin akciğer grafisinde, her iki akciğerde şüpheli nodüler lezyonlar izlendi. Laboratuvar incelemelerinde Hb: 16.6g/ dl, Hct: % 47.1, lökosit: 7200/ mm³, sedimantasyon: 13 mm/ saat, AKŞ: 115 mg/ dl, Üre: 18 mg/ dl, Kreatinin: 0.7 mg/ dl, SGOT: 15 U/ L, SGPT: 18 U/ L, Na: 142 mmol/ L, K: 4.6 mmol/ L, Cl: 113 mmol/ L idi. Direkt grafide akciğerlerde şüpheli nodüllerin görülmesi üzerine çekilen bilgisayarlı tomografisinde (BT) özellikle üst loblarda olmak üzere en büyüğü 0.8 cm çapında, multipl nodüller tespit edildi (Şekil 1). Metastaz ön tanısı ile alınan akciğer biyopsi örneklerinde, subplevral yerleşimli, 0.8x 0.8x 0.7 cm ve 0.6x 0.6x 0.6 cm boyutlarında, gri beyaz renkte, sertçe kıvamlı iki adet nodül izlendi. Histopatolojik incelemede, çevresinde non-spesifik iltihabi hücre infiltrasyonu izlenen iyi sınırlı nodüller Masson trikrom (MTK) ile boyanma gösteren hyalinize kollajen lamellerden oluşmakta idi (Şekil 2, 3). Nodüller düz kas aktini (SMA) ile immünonegatif reaksiyon verirken, Kongo kırmızısı ile boyamada amiloid negatif olarak değerlendirildi. Histokimyasal ve immünohistokimyasal bulgular ile olguya "Pulmoner Hyalinize Granüloma" tanısı konuldu. Klinik olarak takip edilmekte olan olguda 24. ay sonunda mevcut nodüllerde büyüme, ya da yeni nodül gelişimi izlenmedi.

TARTIŞMA

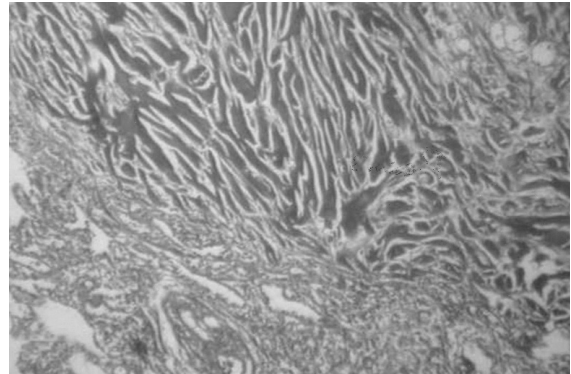
İlk olarak 1977 yılında Engleman tarafından tarif edilen PHG oldukça seyrek olarak görü-



Şekil 1: Akciğerde multipl bilateral coin lezyonlar (BT).



Şekil 2: Hyalinize kollajen nodül ve çevre akciğer dokusu (HE x 100)



Şekil 3: Masson Trikrom ile boyanma (MTK x 100)

len, etiolojisi ve patogenezi tam olarak açıklanamamış lezyonlardır. Görülme yaşları 24-77 yaşları arası olup, cinsiyet farkı göstermez (1, 2, 5). Olgular asemptomatik olabileceği gibi, semptomatik hastaların çoğunda klinik olarak öksürük, nefes darlığı ve plevral ağrı gibi şikayetler mevcuttur. Asemptomatik olgular çoğu zaman rutin taramalar esnasında tesadüfen tespit edilirler (9). Literatüre uyumlu olarak olgumuz 48 yaşında, rutin incele-

mede tesadüfen lezyonu tespit edilen semp-tomsuz bayan hastadır.

Radyolojik olarak kesin tanısı verilememekle birlikte, göğüs grafilerinde çapları 0.2- 15 cm (ortalama 2 cm) arasında değişebilen so-liter ya da multipl nodüller ile karakterizedir. Lezyonlar akciğerde tek ya da iki taraflı izle-nilmektedir. Radyolojik olarak ayırıcı teşhi-sinde akciğerin primer ya da metastatik tü-mörleri, sarkoidozis, romatoid nodüller, ami-loidozis, Wegener granulomatosisi yanında tüberküloz ya da fungal ajanlara bağlı nodül-ler göz önünde bulundurulmalıdır (2, 4, 7, 8, 9). Olgumuzda radyolojik olarak, her iki akci-ğer üst loblarda yerleşmiş en büyüğü 0.8 cm çapında multipl nodüller saptandı.

Yapılan endobronşial inceleme ve biyopsiler ile bronşiolalveoler fırçalama ve lavajlarda genellikle tanı için yeterli bulgular elde edile-memektedir (9). Lezyonlar karakteristik olarak periferinde plazma hücreleri ve lenfositik in-filtrasyondan oluşan bir rim bulunan, santral-de kongsantrik ya da gelişigüzel dizilim göste-ren hyalen lamellerden oluşur. Erken dö-nemdeki aktif lezyonlarda hücrenel kompo-nentler belirgin iken, lezyon kronikleştikçe kollagen lameller bantlar daha belirginleşir. Bazı olgularda yaygın lenfositik infiltrasyon bronşoller ve küçük damarları da infiltre ede-rek lenfoma ya da psödolenfoma ile karışabi-lir (1- 4). Olgumuzun histopatolojik inceleme-

sinde benzer olarak çevresinde orta derece-de nonspesifik iltihabi hücre infiltrasyonu izle-nen iyi sınırlı nodüller, hyalinize kollajen la-mellerden oluşmakta idi.

Abdominal ya da pulmoner lenfoma, multipl-e myeloma, memenin paget hastalığı ve ast-rositoma gibi neoplastik hastalıklar ile PHG arasında nadiren ilişki olabileceğini bildiren yayınlar mevcuttur. PHG bazen böbrek, ton-sil, tiroid ve nadiren de laringeal ya da sub-kutan yerleşimli extrapulmoner fibrotik lez-yonlar ile birlikte görülebilmektedir (10, 11).

Tek nodülden oluşan PHG olgularında prog-noz çok iyi olup, total rezeksiyonu takiben tedavi tamamlanmış olur. Multipl lezyonlar progressiv seyredebilmektedirler. Tedavide glukokortikoidlerin etkisi tam olarak netlik kazanmamış olmakla birlikte, pulmoner ya da extrapulmoner tutulum gösteren tüm hyalin-ize granüloma olgularında glukortikoidlerin tedaviye eklenmesini tavsiye eden yayınlar mevcuttur (2, 11). Olgumuzda tedavi olarak sadece cerrahi eksizyon uygulanmış olup postoperatif 24. ayda nüks ya da mevcut nodüllerde büyüme tespit edilmedi.

SONUÇ

PHG nadir görülen, benign bir hastalık olarak, multipl pulmoner nodüllerin ayırıcı tanısında mutlaka hatırlanmalıdır.

KAYNAKLAR

1- Wiwerzbicka M, Kus J, Langfort R., A case of multiple pulmonary hyalinizing granuloma, *Pneumonol Alergol Pol.* 2002; 70(1- 2): 97- 101

2- Sternberg SS, Antonioli DA, Carter D, Mills SE, Oberman HA. *Diagnostic Surgical Pathology, Volume: 1, chapter: Nonneoplastic pulmonary disease, page: 1037- 8. Third ed. Lippincot Williams and Wilkins, 1999*

3- Yang J, Liang Y, Liao S., Pulmonary hyalinizing granuloma: a case report and a review of the literature. *Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi.* 2001; 24(6): 369- 70

4- Banaschak S, Muller KM., Differential diagnosis of multiple pulmonary coin lesions- pulmonary hyaline granuloma, *Pneumologie* 1996. 50(2): 211- 4

5- Pinckard JK, Rosenbluth DB, Patel K, Dehner LP, Pfeifer JD. Pulmonary hyalinizing granuloma associated with Aspergillus infection. *Int. J Surg Pathol.* 2003; 11(1): 39- 42

6- Haro M, Ruiz J, Vila X, Avellanet M, Izquierdo J., Multiple pulmonary hyalinizing granuloma, *Arch Broncopneumol.* 1994; 30(6): 320- 2

7- Anazawa Y, Nagai H, Motomiya M, Isawa T, Saito Y, Takahashi T, Kawabata Y., A case of pulmonary hyalinizing granuloma, *Tohoku J Exp Med.* 1992; 167(1): 39-45

8- Yousem SA, Hochholzer L., Pulmonary hyalinizing granuloma., *Am J clin Pathol.* 1987; 87(1): 1- 6

9- Kotoulas Chr, Dimadi M, Konstantinou M, Lioulias A, Papadakis E. Multiple bilateral pulmonary nodules in an asymptomatic male. *Pneumon* 2001; 14(2): 156-60

10- Yafei R, Elizabeth Ann N. R, Kyo Rak Lee, Susan K. P, Ossama T., Pulmonary Small Lymphocytic Lymphoma (Mucosa- Associated Lymphoid Tissue Type) With Pulmonary Hyalinizing Granuloma. *Chest.* 2001; 120: 1027- 30

11- Takeshi S, Takeshi K, Naoki M, Yukio N, Harumi N, Akhira S, Yoshiaki I., Pulmonary Hyalinizing Granuloma with Laryngeal and subcutaneous Involvement: Report of a case Successfully Treated with Glucocorticoids. *Internal Medicine.* 2004; 43: 69- 73

MULTİPL SKLEROZLU OLGUDA ANESTEZİ UYGULAMASI

Hale BORAZAN, Elmas KARTAL, Şeref OTELCİOĞLU

Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon AD., KONYA

ÖZET

Amaç: Multiple skleroz (MS), beyin ve spinal kordon farklı bölümlerinin demyelinizasyonu ve epizodik nörolojik semptomlarla karakterize bir hastalıktır. Bu olguda, literatürler yardımıyla anestezi yöntemimizi anlatmayı amaçladık. **Olgu Sunumu:** Nörojenik mesanesi olan ve mesane taşı için opere edilen primer progresif multiple sklerozlu 42 yaşındaki erkek hasta tartışıldı. **Sonuç:** Cerrahi ya da genel anestezi gibi stres durumları hastalığı alevlendirebilmektedir. Bu olgunun anesteziinde uyguladığımız desfluran ve remifentanil kombinasyonunu MS'da güvenle kullanılabileceğini düşünmekteyiz.

Anahtar kelimeler: Multipl skleroz, genel anestezi.

Selçuk Tıp Derg 2007; 23: 95-98

SUMMARY

Anesthetic management of a patient with multiple sclerosis

Aim: Multiple sclerosis (MS), is characterized by demyelination of different parts of brain and spinal cord and episodic neurologic symptoms. In this case report we aimed to present a patient, and highlighting anesthetic management for these patients. **Case Report:** A 42 year old man who had neurogenic bladder with primer progressive multiple sclerosis undergoing bladder stone operation is discussed. **Conclusion:** Stress such as surgery or general anesthesia may be associated with an exacerbation of the disease. We thought that to carry out desflurane and remifentanil combination used safely in anesthetic management for MS.

Key words: Multiple sclerosis, general anesthesia.

Multipl skleroz (MS); Merkezi Sinir Sistemini fokal ve dağınık olarak tutan multipl demyelinizasyon plaklarının geliştiği, otoimmün patogenezi olduğu ve etiolojisinde genetik, viral, immunolojik faktörlerin rol oynadığı düşünülen kronik ve ataklarla seyreden bir hastalıktır

(1-3). Hastalık genellikle görme ve diğer du-yularla ilgili ani ortaya çıkan semptomlarla kısmi veya tam paralizilerle kendini göstermektedir. Stres, özellikle de cerrahi stres sıklıkla MS semptomlarında artmaya yol açar. Bu nedenle derin bir anestezi uygulamak ve postopera-

Haberleşme Adresi : **Dr. Hale BORAZAN**

S.Ü. Meram Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon AD., 42080, Meram-KONYA

e-posta: **hborazan@hotmail.com**

Geliş Tarihi: **17.11.2006**

Yayına Kabul Tarihi: **29.12.2006**

tif hasta konforunu sağlamak bu hastalarda çok önemlidir (4). MS 4 tipte sınıflandırılmaktadır. Hastaların % 85'i relaps ve remisyonlarla giden tiptedir. Diğerleri primer progresif, sekonder progresif ve primer relapsing tipleridir. İlk ataktan yaklaşık 25 yıl sonra olguların % 90'ında primer progresif faz görülür ki bunda nörolojik semptomlar iyice kötüleşmiş ve artık akut relapslar görülmemektedir (5). Multipl sklerozda ürogenital sistem tutulumu olguların yaklaşık % 52- 97'sinde görülmekte ve bu olgular spinal kord tutulumunun olduğu, alt ekstremitte disfonksiyonu olan olgulardır (6,7,8). MS sıklıkla kadınları etkilemekle birlikte, miksiyon şikayetleri ve alt üriner sistem semptomları (idrar akışında azalma, inkomplet idrar boşalması, idrar kaçırma) daha çok erkeklerde görülmektedir (9,10). En sık görülen bulgu ise % 62 oranında ortaya çıkan nörojenik mesanedir (11,12). Bu tip şikayetleri olan MS olgularının manyetik rezonans görüntülerinde (MRI) spinal kord atrofişi bulunmakta ve spinal kord hasarının ilerlemiş olduğu bu olgularda ürolojik şikayetlerin tedavisi de zorlaşmaktadır. Bu olgularda sıklıkla mesanede taş ve tekrarlayan enfeksiyonlar da izlenmektedir (13,14).

OLGU SUNUMU

Nörojenik mesane gelişmiş olan ve mesane taşı nedeniyle operasyonu planlanan 42 yaşındaki erkek hasta preoperatif değerlendirildi. 1981 yılında şiddetli baş dönmesi, baş ağrısı, çift görme ve denge kaybı şikayetleriyle başvuran hastaya MS tanısı konularak hastanede yatırılıp tedavi başlanmış. Tedavisi süresince bir-

çok farklı ajanlar kullanmış. Yüksek doz steroid ve 4 kez plazmaferez uygulanan hasta 9 yıldır yatağa bağımlı olarak ve 4 yıldır da internal sonda ile hayatını idame ettiriyormuş.

Yapılan nörolojik muayenede; diplopi, bilateral rotator nistagmus, bilateral dizlerde kontraksiyon, sağ ve sol alt ekstremitelerde pleji olduğu görüldü. Sol üst ekstremitede 2/5, sağ üst ekstremitede 4/5 kas gücü vardı. Hasta şu an sadece ağrıları için günde 3 kez 300 mg oral Gabapentin (Neurontin® 300 mg, Pfizer İlaç Ltd. Muallim Naci Cad. Ortaköy / İstanbul) kapsül kullanıyormuş.

Fizik muayenesinde; tansiyon arteriyel (TA) 110/70 mmHg, kalp atım hızı (KAH) 89/dk, periferik oksijen saturasyonu (SpO₂) 95 ve vücut sıcaklığı 36,0 °C ölçüldü. Tam kan sayımı, elektrolitler, kanama-pıhtılaşma zamanı, böbrek ve karaciğer fonksiyon testleri, elektrokardiyogram ve akciğer grafisi normal olarak değerlendirildi.

Operasyon odasına alınan hasta monitorize edildi ve vücut ısısı takibi için periferik ısı probu takıldı. İlk değerleri TA 124/93 mmHg, KAH 98/dk, SpO₂ 95 ve vücut ısısı 36.2 °C olarak ölçüldü. 1 mg intravenöz (IV) midazolamdan sonra 1 mg/kg %2 lidokain, 2 mg/kg propofol, 1 µg/kg remifentanil ve 0.5 mg/kg ataküryum yapılarak 90 saniye sonra 8.5 numara endotrakeal tüp ile entübe edilip ventilatöre bağlandı. Remifentanil 0.1 µg/kg/dk infüzyonu ve % 4-5 konsantrasyonda Desfluran ile idame sağlandı. Entübasyon sonrası TA 141/98 mmHg, KAH 103/dk, SpO₂ 97 ve

Tablo 1: İntraoperatif hemodinamik parametreler.

	KAH (dk)	TA (mm/Hg)	SpO ₂	ISI (°C)
Giriş	98	124/93	95	36.2
Entübasyon sonrası	103	141/98	97	36.1
5. dk	90	133/87	97	36.1
15. dk	86	129/80	98	36.3
30. dk	75	117/71	97	36.3
45. dk	77	122/69	97	36.5
60. dk	81	130/73	96	36.5
75. dk	84	128/77	97	36.7
Ekstübasyon öncesi	88	127/75	96	36.8
Ekstübasyon sonrası	91	140/83	95	37.0

vücut ısısı 36.1 °C olarak ölçüldü. Hastanın vital bulguları ve vücut ısısı operasyon süresince takip edildi (Tablo 1). Operasyon boyunca hastaya periferik soğuk uygulama yapıldı ve vücut ısısı 36.7 °C'nin üzerine çıkmadı. Cilt kapanmadan 15 dakika önce remifentanil infüzyonu durduruldu ve 50 mg tramadol ve 4 mg ondansetron IV yapıldı. Cilt kapama yapıldığında desfluran kapatılıp hasta % 100 O₂ ile solutuldu. Desfluran kapatıldıktan 89 saniye sonra hasta gözlerini açtı, sözlü komutla ağzını açtı. Operasyon süresi 82 dakika olarak kaydedildi. Ekstübasyon sonrası vücut ısısı 37.0 °C olarak ölçüldü. Hasta postoperatif 2 gün takip edildi ve MS ile ilgili yeni bulgu ya da mevcut bulgularda değişim izlenmedi.

TARTIŞMA

MS'da tüm anestezi teknikler semptomlarda alevlenmeye neden olabilir. Stres, cerrahi, anestezi, emosyonel sıkıntı, vücut ısısındaki değişiklikler semptomlarda artmaya ve ya remisyonundaki hastada yeni ataklara yol açabilir. Bu nedenle anestezi öncesi iyi bir premedikasyon, derin bir anestezi uygulaması ve postoperatif ağrı kontrolü oldukça önemlidir (15). MS'lu birçok hastada inhalasyon anestezikleri başarıyla kullanılmıştır. Sevofluranın postoperatif nörolojik semptomlar üzerine daha az etkili olduğu ve alevlenme döneminde bile kullanılabilmesi bilinmektenyse de (2,16), desfluran kullanımıyla ilgili bir yayın henüz yoktur. İntravenöz anesteziklerden ise, tiyopental kullanımının semptomları kötüleştirdiği bildirilmiştir (16). Propofol anestezi sonrası interferon-gamma (IFN- δ) ve interlekin-4 (IL-4) konsantrasyonları etkilenmezken, tiyopental ile IFN- δ ve IL-4 konsantrasyonlarında azalma olduğu bildirilmiştir (17). İnterferonlar ve glutarimer asetat MS'lu hastalarda semptomların rekürrensini önlemede kullanılan ajanlardır (18).

Multiple sklerozda anestezi yöntemi önemlidir. Kyatta ve arkadaşları (19) 10 yıllık bir periyotta opere edilmiş 56 MS hastasının preoperatif ve postoperatif gelişen bulgularının anestezi yöntemi ile ilişkisini incelemişler; ge-

nel anestezi uygulanan 28 hastada ve infiltrasyon anestezi uygulanan 24 hastada do-laşım ve solunum problemi ile karşılaşmadıklarını, ancak santral blok yapılan 4 hastada (2 spinal, 2 epidural) intravenöz vazopressör tedaviye dirençli hipotansiyon ile karşılaştıklarını bildirmişlerdir. MS'da nöromusküler blokerler dikkatli kullanılmalı, intraselüler K⁺ salınımına neden olduğu için süksinil kolin kullanımından kaçınılmalıdır. Süksinil kolin duyarlılığının nedeni olarak, semptomların başlangıcından sonraki 4. günde oluşan asetil kolin reseptörlerindeki düzensizlik gösterilmektedir (15). Bu nedenle hastamızda nondepolarizan bir ajan olan atraküryum kullanmayı tercih ettik.

MS hastalarında dikkat edilmesi gereken diğer bir durum da vücut ısısının stabil şekilde muhafaza edilmesidir. Bu hastalarda, ısıdaki yükselmenin fonksiyon gören demyelinize aksonların iletimini bloke edebildiği ve vücut ısısında bu yükselmeye birlikte semptomların geçici olarak alevlendiği gösterilmiştir. Ancak postoperatif ateş dışında perioperatif dönemin, alevlenmenin insidansını arttırdığı gösterilememiştir (20,21). Hastamızda vücut ısısının sürekli monitorizasyonu yapılarak, vücut ısısını stabil tutmak için gerekli tedbirler (operasyon odası sıcaklığı, uygun örtüm, intravenöz sıvıların sıcaklığının ayarlanması) alınmıştır.

MS'da remifentanil kullanımı ile ilgili yayın olmamakla birlikte, periferde plazma esterazlarıyla çabuk yıkılması, ortalama eliminasyon ömrünün ($t_{1/2}$ β 9.5 dk.) kısa olması, etki başlama süresinin 1-1.5 dakika gibi kısa bir süre olması, hızlı etki etmesi ve çabuk eliminasyonu nedeniyle kullanımı tercih edilmiştir (22). Ayrıca 0.1 μ g/kg/dk infüzyon dozu düşük ancak seçilen desfluran kombinasyonu için yeterli etkiyi sağlayacak bir dozdur (23). Desfluranın tercih edilme sebebi de, anestezi başlangıcı ve anesteziden derlenme hızı olmasıdır.

Sonuç olarak, multipl sklerozlu olguların operasyonlarında desfluran ve remifentanil kombinasyonunun kullanılabilmesini ancak daha fazla sayıda vakada kullanılmasıyla daha net sonuçlar çıkabileceğini düşünüyoruz.

KAYNAKLAR

1. Frohman EM. Multiple Sclerosis. *Medic Clin North Am* 2003; 87(4):867-97
2. Yamashita K, Yokoyama T, Tokai H, Imazu Y, Lee M, Manabe M. Anesthetic management for a patient with multiple sclerosis at exacerbation stage under general anesthesia. *Masui* 2003; 52(5):521-3
3. Poser CM, Brinar VV. The symptomatic treatment of multiple sclerosis. *Clin Neurol Neurosurg* 2002; 104(3):231-5
4. Johnson KP. The historical development of interferons as multiple sclerosis therapies. *J Mol Med* 1997; 75(2):89-94
5. Weinschenker BG, Bass B, Rice GP, Noseworthy J, Carriere W, Baskerville J, et al. The natural history of multiple sclerosis: a geographically based study I. Clinical course and disability. *Brain* 1989; 112:133-46
6. Litwiller SE, Frohman EM, Zimmern PE. Multiple Sclerosis and the urologist. *J Urol* 1999; 161:743-57
7. Betts CD, D'Mellow MT, Fowler JC. Urinary symptoms and the neurological features of bladder dysfunction in multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1993; 56:245-50
8. Hawker KS, Frohman EM. Bladder, Bowel and sexual Dysfunction in Multiple Sclerosis. *Curr Treat Options Neurol* 2001; 3:207-14
9. Zivadinov R, Iona L, Monti-Bragadin L, Bosco A, Jurjevic A, Taus C, et al. The use of standardized incidence and prevalence rates in epidemic logical studies on multiple sclerosis. A meta-analysis study. *Neuroepidemiology* 2003; 22:65-74
10. Koldewijn EL, Hommes OR, Lemmens WA, Debruyne FM, Van Kerrebroeck PE. Relationship between lower urinary tract abnormalities and disease-related parameters in multiple sclerosis. *J Urol* 1995; 154:169-73
11. Birder LA, Apadaca G, De Groat WC, Kanai AJ. Adrenergic and capsaicin-evoked nitric oxide release from urothelium and afferent nerves in urinary bladder. *Am J Physiol* 1998; 275:226-9
12. Andersson KE, Chapple C, Wein A. The basis for drug treatment of the overactive bladder. *World J Urol* 2001; 19:294-8
13. Nijehalt GJ, Van Walderveen MA, Castelijns JA, Van Waesberghe JH, Polman C, Scheltens P, et al. Brain and Spinal Cord abnormalities in multiple sclerosis. Correlation between MRI parameters, clinical subtypes and symptoms. *Brain* 1998; 121:687-97
14. Kim YH, Goodman C, Omessi E, Rivera V, Kattan MW, Boone TB. The correlation of urodynamic findings with cranial magnetic resonance imaging findings in multiple sclerosis. *J Urol* 1998; 159:972-6
15. Badder AM, Hunt CO, Datta S, Naulty JS, Ostheimer GW. Anesthesia for the obstetric patient with multiple sclerosis. *J Clin Anesth* 1988; 1(1):21-4
16. Kohno K, Uchida H, Yamamoto N, Kosaka Y. Sevoflurane anesthesia in a patient with multiple sclerosis. *Masui* 1994; 43(8):1229-32
17. Salo M, Pirttikangas CO, Pulkki K. Effects of propofol emulsion and thiopentone on T helper cell type 1 / type 2 balance in vitro. *Anaesthesia* 1997; 52:341-4
18. Dorotta RI, Schubert A. Multiple Sclerosis and anesthetic implications. *Curr Opin Anaesthesiol* 2002; 15:365-70
19. Kytta J, Rosenberg PH. Anesthesia for patients with multiple sclerosis. *Ann Chir Gynaecol* 1984; 73(5):299-303
20. Martz DG, Schreiberman DI, Matjaska MJ. Anesthesia and uncommon diseases, 3rd Ed. Philadelphia, WB Saunders Company 1990; 576-7
21. Davis FA, Michael JA, Neer D. Serial hyperthermia testing in multiple sclerosis: a method for monitoring subclinical fluctuations. *Acta Neurol Scand* 1973; 49:63-74
22. Glass PS. Remifentanyl: A new opioid. *J Clin Anesth* 1995; 7:558-63
23. Patel SS, Spencer CM. Remifentanyl. *Drugs* 1996; 52(3):417-27

MULTİPL SKLEROZUN İMMÜNOPATOLOJİSİ

Zehra AKPINAR, Aysun Hatice AKÇA

Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Nöroloji AD., KONYA

ÖZET

Amaç: Multipl skleroz (MS) santral sinir sisteminin (SSS) immün aracılı hastalığıdır. Biz bu makalede MS'nin immünopatolojisinde çok farklı mekanizmalar ve kompleks etkileşimlerin önemli role sahip olduğunu vurgulayacağız. **Ana Bulgular:** MS'nin patogenezi çevresel uyarıcı ve genetik olarak yakınlık arasında kompleks etkileşimin en iyi görünümüdür. MS inflamasyon, demiyelinizasyon, oligodendrosit apoptozu, remiyelinizasyon ve akson kaybıyla karakterizedir. SSS'nin farklı komponentlerine (miyelin striktürleri) karşı immün reaksiyon destrüktif sürecin başlamasında önemli role sahiptir. MS'de inflamasyon proinflamatuvar TH1 profilinde T hücrelerinin sayesinde. Demiyelinizasyon, inflamasyonla oluşan çevrenin indirekt etkisi veya inflamatuvar hücrelerce miyelinin direkt hasarı neticesinde gelişebilir. Akson kaybı, hastalıkta MS lezyonlarının erken başlangıcında görülür. **Sonuç:** MS farklı immünopatolojik mekanizmalarla gelişir.

Anahtar kelimeler: Multipl skleroz, immünopatoloji, inflamasyon, demiyelinizasyon, akson kaybı
Selçuk Tıp Derg 2007; 24: 99-

SUMMARY

Immunopathology of multiple sclerosis

Aim: Multiple sclerosis (MS) is an immune-mediated disease of the central nervous system. We will emphasize in this article; very different mechanisms, and complex interactions have important role in immunopathology of multiple sclerosis. **Main Findings:** The pathogenesis of MS is best viewed as a complex interaction between genetically predetermined susceptibility markers and environmental stimuli. MS is characterized by inflammation, demyelination, apoptosis in oligodendrocytes, remyelination, and axon loss. Immune reaction against different components of the central nervous system (particularly myelin structures) are thought to play an important role in the initiation of the destructive process. The inflammation in MS appears to be caused by an overactive pro-inflammatory TH1 profile in T cells. Demyelination can result as a consequence of direct damage to myelin by inflammatory cells or indirectly because of the environment produced by inflammation. Axon loss occurs in MS lesions starting early in the disease. **Conclusion:** MS occurs with different immunopathological mechanisms.

Key words: Multiple sclerosis, immunopathology, inflammation, demyelination, axon loss

Haberleşme Adresi : **Dr. Aysun Hatice AKÇA**

S.Ü. Meram Tıp Fakültesi Nöroloji AD., KONYA

e-posta: **aysunakca2000@yahoo.com**

Geliş Tarihi: 14.03.2006 **Yayına Kabul Tarihi: 21.06.2006**

MULTİPL SKLEROZUN İMMÜNOPATOLOJİSİ

Multipl skleroz (MS) genç erişkinlerde görül-
len, genellikle relaps ve remisyonlarla seyred-
en, santral sinir sisteminin (SSS) beyaz ve gri
cevherini etkileyen, etyolojisinde genetik ve
çevresel faktörlerin rol aldığı, otoimmün (Öİ),
inflamatuvar, kronik bir hastalıktır (1).

Yüzyılı aşkın bir süredir nedeni ve klinik tanımı
hakkında yoğun araştırmalara rağmen kesin
patogenezi halen bilinmeyen MS'de en fazla
kabul gören patogenetik teori, genetik olarak
yatkın bireylerin çocukluk çağından itibaren
enfektif bir ajan, göç veya aşılama gibi çevre-
sel bir etmenle karşılaşması sonucu başta mi-
yelin proteinleri olmak üzere tüm SSS eleman-
larına karşı gelişen otoimmün olayların ortaya
çıkmasıdır (2). Bir başka görüş ise, SSS'de za-
man zaman alevlenmelerle yeni demiyelini-
zasyonlara yol açan persistan viral infeksiyon
varlığı ya da T hücre aktivitesinin olduğudur
(3). MS, predominant olarak T hücre aracılı
inflamatuvar bir hastalıktır. İmmün olaylar self
ya da nonself antijenin tanınması ve T hücre
aktivasyonu ile başlar (4). MS lezyonlarının
histopatolojisinde fokal inflamasyon, demiyeli-
nizasyon, oligodendrosit (OG) kaybı, remiyeli-
nizasyon, reaktif astrositoz ve akson kaybı var-
dır (Şekil 1) (5- 7).

İNFLAMASYON:İnflamasyonda ilk adım, aner-
jik T hücrelerinin aktivasyonudur. Bu aktivas-
yon için öne sürülen varsayımlar; moleküler
benzerlik, sitokinler ve süperantijenlerdir.

Moleküler benzerlik: Bunun için bakteri ve vi-
rüsün proteinleri ile otoantijenler arasında kı-
sa zincir türdeşliği gerekir (8). İnsanda spesifik
T hücreler tarafından tanınan en önemli zin-
cir miyelin temel proteininin (Miyelin Basic
Protein, MBP) 83-99 gen bölgesidir (9, 10).
Fakat ilişkisiz aminoasit zincirleri bile Major
Histo Kompatibilite (MHC) molekülü ile sunul-
duğunda otoantijen spesifik T hücreleri çap-
raz olarak uyarabilmektedir (11).

Sitokinler: T hücrelerinin aktivasyon, diferansi-
asyon ve proliferasyonunu düzenlerler. Sito-

kinlerin etkisi ile T Helper (TH) hücreleri; TH-
1 ve TH-2 hücrelerine dönüşürler. TH-1 hücre-
leri İnterlökin (IL) -2, IL-12, Tümör Nekroz Fak-
tör (TNF) Alfa, İnterferon (IFN) Gamma salgı-
larlar. Bu proinflamatuvar sitokinler; makrofaj
aktivasyonundan, hücre aracılı immüniteden,
TH-1 diferansiasyonunun stimülasyonundan,
TH-2 diferansiasyonunun inhibisyonundan,
gecikmiş tip aşırı duyarlılık reaksiyonundan so-
rumludurlar. TH-2 hücreleri ise IL-3, IL-4, IL-5,
IL-6, IL-10, IL-13 salgırlarlar.

TH-1 sitokinlerinin esas uyarıcısı olan IL-12'nin
aktif hastalıkta periferel kandaki Antijen sunan
hücrelerde (ASH) artması (12), deneysel MS
modellerinin hastalık oluşumunda TH-1 sito-
kinlere duyarlı, TH-2 sitokinlerine dirençli ol-
ması (13) ve IL-10 gibi sitokinlerle lezyonların
stabilleşmesi MS'nin TH-1 aracılı hastalık olabi-
leceği fikrini desteklemektedir (4).

TH-1 ve TH-2 ilişkili kemokin reseptör üretimi-
nin araştırıldığı bir çalışmada (14) TH-1 kemo-
kin reseptörlerinin aktif fazda remisyon fazın-
dan yüksek olduğu gösterilmiştir. Bu da TH-1
kemokin reseptör düzeyinin MS patogenezinin
de rolü olduğunu düşündürmektedir.

Süperantijenler: Çok düşük konsantrasyonda
bile CD4 T hücreleri uyaran bakteri, virüs, mi-
koplazma gibi mikroorganizmalardan üretilen
moleküllerdir. MHC Sınıf-II dış yüzünde bulu-
nan antijen bağlama oluşu ile T Hücre Resep-
törünün (THR) değişken (v.variable) zinciri
arasında bağlantı oluşturarak T hücrelerini
uyarırlar. Bu uyarımla CD4 T hücreleri hızla
prolifere olur ve çeşitli sitokinler üretirler.
THR'nin süperantijen bağlanma yeri çok farklı
T hücre klonları ile paylaşıldığı için süperanti-
jen otoantijen dahil çok farklı antijen için spe-
sifik T hücre klonlarını aktive edebilir. Süperan-
tijenlerin MS gibi hayvan modellerinde kulla-
nıldığı çeşitli çalışmalarda hastalığın erken dö-
neminden ziyade geç döneminde relapsların
oluşmasına neden olduğu gösterilmiştir (15).

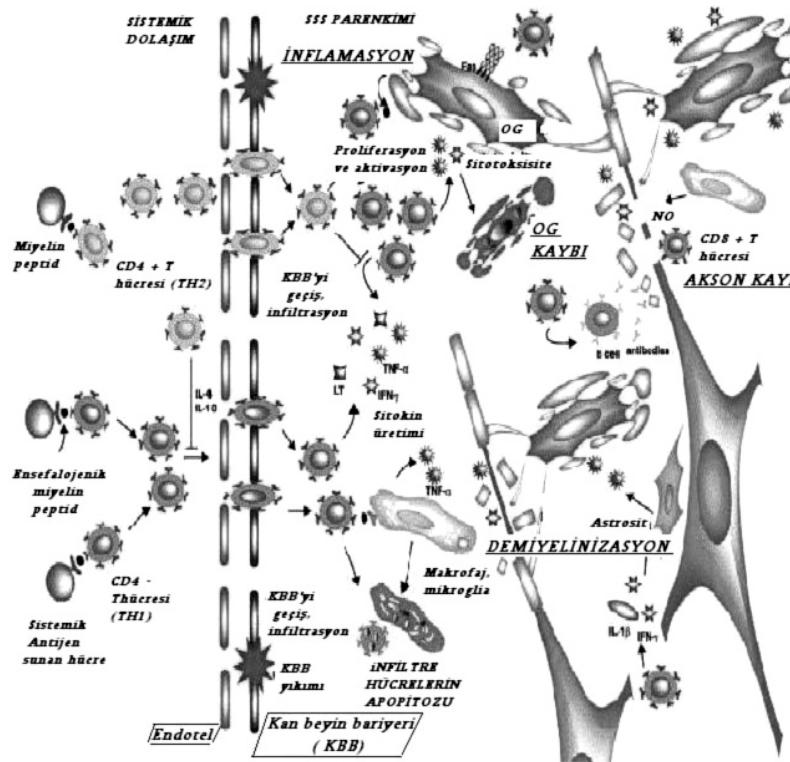
İnflamasyondaki ikinci adım, aktif T hücreleri-
nin kan beyin bariyerini (KBB) geçip SSS'ye gir-
mesidir. Sırasıyla selektinler, integrinler, kemo-
kinler rol alırlar. Selektin aracılı adezyon zayıf-

tır ve lökositlerin endotel yüzeyinde yuvarlanmasına izin verir. Başlangıçta zayıf olan integrin etkileşiminin kuvvetlenmesi ile lökositler yuvarlanmayı durdurur ve endotele sıkıca tutunur. Son olarak kemokinler lökositlerin dokuya göçünü sağlar. İnflamasyonun ilerlemesiyle artan kemokin ve sitokin konsantrasyonu KBB'de direkt veya sitokin- kemokin bağımlı lökosit aracılı hasar oluşturabilir. IFN Gamma, TNF Alfa, IL-1B gibi sitokinlere maruz kalma sonucunda endotel hücreleri arasındaki sıkı bağlantılarda bozulmalar KBB'yi zayıflatır. MS'de KBB'deki yetersizliğin patogeneğinde serebral endotel hücreleri, adezyon molekülleri, aktif lökositler, sitokin ve kemokinler arasındaki karmaşık etkileşimin rolü vardır (16). Endotelial mikropartiküllerin dökülmesi ile MHC Sınıf-II üretimi, lökosit adezyonu ve göçü artar (16).

İnterselüler adezyon molekülü-1 (ICAM-1) ve bağlandığı lenfosit fonksiyonu ile ilgili antijen-1 (LFA-1) hem akut hem de kronik hastalıkta T hücrelerinde yükselirken, vasküler hücre

adezyon molekülü- 1 (VCAM-1) ve bağlandığı geç aktivasyon antijeni-4 (VLA-4) kronik hastalıkta artar ve hastalık kalıcı hale gelir (17). Bazı çalışmalarda MS alevlenme döneminde serumda L-selektin ve beyin omurilik sıvısında (BOS) ICAM-1'in arttığı gösterilmiştir. Ayrıca astrositlerin TNF reseptör sinyaliyle T hücre göçünde görevli olan VCAM-1 üretimini arttırdığı da bilinmektedir (18).

KBB'yi geçen T hücrelerinin bundan sonraki adımı ekstraselüler matriks bariyerini aşmaktır. Çinko endopeptidaz grubundan olan Matriks Metallo Proteinazlar (MMPs) miyelin komponentlerini ve ekstraselüler matriks elemanlarını yıkarak T hücrelerinin bu hareketine katkıda bulunurlar. MMPs'ler; özellikle TNF Alfa gibi proinflamatuvar sitokinleri artırır, hücre göçünü uyarır, ekstraselüler matriks harabiyeti ile kan beyin bariyerinin aşılmasını sağlar ve direkt olarak myelini harab ederler (19). MMPs-9 ve 2, TH-1 göçünde önemli bir role sahiptir. MMPs-2'nin özellikle hastalığın kronik fazıyla ilgili olduğu tespit edilmiştir (20, 21).



Şekil 1: MS'de histopatolojik olaylar

Serum MMPs-3 seviyesi 47 Relapsing Remitting (RR) MS olgusunda 15 aylık sürede 4 hafta arayla ölçülmüş (22) ve serum MMPs-3 seviyesi 48 klinik relaps esnasında remisyondan yüksek bulunmuştur. Relapslarda KBB yıkımına da katkısının olduğu bilinen MMPs-3'ün seviyesi relapsing remitting(RR) MS de hastalık aktivitesi ile orantılı bulunmuştur (22).

İnflamasyondaki üçüncü adım, SSS de T hücrelerinin reaktivasyonudur. Oтореaktif T hücreleri SSS'de ASH'nin MHC Sınıf-II molekülünde yerleşmiş olan otoantijenlerini tanıır ve reaktive olurlar. Hastalığın ilk dönemlerinde perivasküler yerleşimli makrofaj ve mikrogial hücreler ASH olarak fonksiyon görürken hastalık kronikleştikçe astrositler ve endotel hücreleri bu fonksiyonu üstlenir. Diğer beyin hücrelerinin MHC üretmesi için proinflamatuvar sitokinler ve kostimülatör moleküller dahil adezyon molekülleri gerekmektedir. Tüm olayların başında immün ateşlemeyi SSS ye giren oтореaktif T hücreleri başlatırken zamanla diğer inflamatuvar hücreler ve aktif glia hücreleri de rol alır. Ateşleme esnasında lenfotoksin, IFN Gamma, TNF Alfaya büyük rol düşmektedir. Özetle, fizyolojik dönüşüm esnasında komşu OG ve miyelin kılıftan salınan yeterli miktarda miyelin bulunduğu zaman oтореaktif T hücreleri lokal olarak bulunan ASH'lerce reaktive olabilirler. Reaktive olan T hücrelerden salınan proinflamatuvar sitokinlerle diğer lokal hücreler, MHC Sınıf-II ve kostimülatör molekülleri üretebilecek bir farklılaşmaya girerler ve hiyerarşik bir düzenle SSS de ASH fonksiyon gösterimi tetiklenmiş olur (11).

MS'deki bu immün mekanizmaların analizi ve immünolojik tedavi yöntemlerinin tasarlanması için deney hayvanlarında 2 major hayvan modeli geliştirilmiştir. (23). Bunlar, Theiler'in Murin Ensefalomyelitisi (TME) ve Dengesiz Otoimmün Ensefalomyelitir (DOE).

TME: Serebral hemisferdeki nöron ve glia hücrelerini enfekte eden Theiler Murin Ensefalomyelitisi Virüsü (TMEV) enjeksiyonu ile oluşturulur. Bazı deney hayvanlarında ölüm ve ensefalit görülürken, bazılarında demiyelinizasyon görülür. TME, T hücre aracılı bir has-

talık olmasına rağmen immünolojik mekanizmalar demiyelinizasyonu göstermede net değildir. Hasarın epitop yayılımı ile olabileceği düşünülmektedir (24).

DOE: Bu hastalık MBP, MOG(Myelin Oligodendrosit Glikoprotein), PLP(Proteo Lipit Protein) gibi otoantijen özelliği gösteren maddelerin saflaştırılmış preparatlarının veya sağlam beyin homojenlerinin primatlara subkutan olarak enjeksiyonu ile oluşturulur. DOE, T hücre aracılı otoimmün bir hastalıktır. İmmünizasyon protokolünün ve hayvan cinsinin değişmesi ile hastalığın RR veya kronik form oluşturması MS'de inflamatuvar mekanizmayı anlamada yardımcı olmuştur. DOE ile aynı antijene farklı kişilerde farklı yanıtın olması, farklı dönemlerde farklı otoantijenlerin devreye girdiği sonucuna götürmüştür. Bu da MS'nin heterojenitesini açıklayabilir.

DOE'de MBP, MOG, PLP, S100 gibi proteinler otoantijenik özellik göstermiştir (25). MBP ve PLP kompakt miyelinde bulunduğu için özellikle kalın miyelin kılıflı alanlardaki lezyonlarda yoğundur. Oysa MOG ince miyelin kılıflı alanlarda bile yoğundur. MOG-spesifik T hücre transferi ile periventriküler ve serebellar beyaz cevherde, S100-spesifik T hücre transferi ile beyaz maddeye ek olarak serebral korteks, retina ve uveada yoğun inflamasyon görülür. DOE'de inflamatuvar hücre komponentleri değişebilir. MBP ile tetiklenen DOE'de makrofaj, S100 ile tetiklenen de T hücre hakimiyeti vardır.

DOE'de hastalığın farklı dönemlerinde farklı otoantijenlerin rol oynadığının gösterilmesi hastalık gelişiminde çeşitli mekanizmaların olabileceğini düşündürmüştür. Bunlardan biri epitop yayılımıdır. Tuohy ve arkadaşları (24) epitop yayılımını, hastalığın başlangıç döneminde immün yanıtın otoantijenin sadece baskın epitopuna sınırlıyken, ilerleyen dönemlerde intramoleküler yayılımla ilave determinantların olaya karışabileceği şeklinde tanımlamışlardır. Yani; immün yanıt bir SSS antijeninden diğerine yayılma eğilimindedir. Örneğin, PLP ile oluşan kronik relapsing DOE'de immün yanıt önce PLP'nin diğer determinant-

larına, sonra diğer otoantijenlere yayılır. Hastalık dönemine göre farklı antijenlerin ön plana çıkmasıyla ilgili diğer izahlar, inflamatuvar yanıtın erken döneminde oluşan doku zedelenmesinin farklı determinantlarına karşı ikincil T hücre uyarımına yol açabileceği veya başlangıçta aktif olan T hücrelerinin apoptozla klonal yok oluşu şeklindedir. DOE'de stafilokokal enteretoksin A ile oluşturulan başlangıç semptomları MBP 100-120 bölgelerine karşı T hücre yanıtıyla gelişir. Zamanla MBP 81- 100 ve 120- 140 bölgelerine karşı intramoleküler epitop yayılımı ile reaksiyon gelişir (26).

DEMİYELİNİZASYON: Miyelin kılıfına ait hasarın antikör, makrofaj, mikroglia, TNF Alfa, sitotoksik T hücre aracılı ve direkt OG zedelenmesi sonucu oluştuğu bilinir.

Antikör aracılı demiyelinizasyon: Bu mekanizma için az ama güçlü kanıtlar vardır. Miyelin yüzeyine bağlanan antikörler komplemanı aktive eder, makrofaj ve mikrogliaları ortama çekerler. Makrofajlar fiziksel olarak miyelini harap eder ve ürettikleri reaktif O₂ radikalleri, TNF Alfa gibi inflamatuvar medyatörler ve komplemanı uyararak demiyelinizasyona neden olurlar. İnflamatuvar sitokinlerle üretimi tetiklenen Nitrik Oksit (NO) de bu patogeneizde rol alır. MOG ile oluşturulan MS hayvan modelleri, antikör aracılı demiyelinizasyonda önemli bir yere sahiptir. Bu otoantijen hem T hücre, hem de demiyelinizan antikör yanıtının tek örneğidir (27).

Makrofaj, mikroglia aracılı demiyelinizasyon: Makrofaj, mikroglia aracılı demiyelinizasyon miyelini spesifik antikör ve T hücreleri yokluğunda bile olur. Makrofajlar ürettikleri proteolitik enzimler, sitokinler, kemokinler, aktif O₂ molekülleri, serbest radikaller, çok sayıda sitotoksik, proinflamatuvar maddelerle ve kompleman komponentlerini de uyararak demiyelinizasyon patogenezinde rol alırlar. Ayrıca aktive makrofajlar KBB'yi bozarak ve ürettikleri sitokinler ile inflamatuvar hücreleri artırarak inflamasyon aracılı demiyelinizasyonun daha da ağırlaşmasını sağlarlar (28).

TNF Alfa aracılı demiyelinizasyon: Akut ve kro-

nik MS'de TNF Alfa ve onun mRNA'sının yoğun olarak üretilmesi demiyelinizasyonu artırır (29). TNF Alfanın OG apoptozunu indükleyerek (30) ve aktive ettiği makrofaj ve mikroglial hücreler aracılığıyla demiyelinizasyon yaptığı düşünülmektedir. Kirk RRMS, 20 primer progressif (PP)MS, 20 sekonder progressif (SP)MS ve 20 sağlıklı kontrol grubunda periferik kanda monositlerde TNF Alfa dönüştürücü enzim(TACE) üretimini ölçüldüğü bir çalışmada PPMS grubunda sağlıklı kontroller ve klinik olarak remisyonadaki RRMS, SPMS hastalarına göre bu değer düşük bulunmuştur. RRMS hastalarında ise remisyonla kıyaslandığında relapslarda serum TNF Alfa düzeyi yüksek bulunmuştur (31).

Sitotoksik T hücre aracılı demiyelinizasyon: Glial hücreler özellikle de OG'ler demiyelinizan plakta farklı heat shock proteinleri üretirler. Bu proteinler akut dönemde OG için protektif olsa da kronik dönemde sitotoksik T hücrelerince tanınan otoantijenik özellik kazanır ve OG'nin progresif destruksiyonuyla demiyelinizasyona neden olur (32).

Direkt OG zedelenmesi sonucu demiyelinizasyon: Bazı MS lezyonlarında latent virüs enfeksiyonunun inflamatuvar demiyelinizasyona ve OG destruksiyonuna yol açabileceği düşünülmüştür. Bazı MS paternlerinde ve özellikle PPMS gibi bazı MS formlarında OG zedelenmesi birincil olarak görülür ve buna ikincil demiyelinizasyon gelişir. Bu da direkt OG aracılı demiyelinizasyonun olabileceğini akla getirir (29).

OLİGODENDROSİT KAYBI: MS'de OG kaybı apoptotik bir süreçte veya direkt immün aracılı olarak gelişebilir. Apoptotik OG'lerin T hücre, nöron ve miyelinin normal görüldüğü alanlarda lezyon oluşumundan çok önce ve kronik MS'li hastalarda lezyonun bulunmadığı alanlarda gösterilmesi apoptozun bağımsız gelişim mekanizmasını desteklemektedir (4).

REMİYELİNİZASYON: Yaygın olan düşünce MS'de remiyelinizasyonun inhibisyonu yönündedir. Fakat zamanla demiyelinize plak alanlarında remiyelinizasyon görülebilir. Remiyelini-

zasyon OG hasarlanmasının sınırlandırılması gibi endojen bir mekanizmayla ya da eksojen olarak Schwann hücresi, OG öncü hücresi, olfaktör hücre, nöronal kök hücre gibi miyelin oluşturan hücrelerin transportuyla gerçekleşebilir (4).

AKSON KAYBI: Son dönemlerde yapılan çalışmalar, birincil inflamatuvar demiyelinizasyon ile beraber SSS mikroçevresindeki değişiklikler, immün moleküller ve inflamatuvar medyatörlerin akson zedelenmesine ve onun klinik yansımaları olan sakatlığa neden olduğunu ortaya koymuştur (5, 6, 33)

İnflamasyona bağlı aksonal kayıp: Akson spesifik antikor, kompleman, miyelin spesifik antikor, miyelin spesifik T hücresi, makrofaj ve mikroglial hücreler, CD8 T hücresi, NO, calpain, MMPs, glutamat aracılığıyla oluşan kompleks bir inflamatuvar süreç neticesinde akson kaybı gelişebilir. İnflamasyonun alevlenmesi sırasında aktif makrofajlar, proinflamatuvar sitokinler, serbest radikaller, glutamat, metaloproteinazlar gibi medyatörler üreterek akson hasarına neden olabilirler.

Demiyelinizasyona ardıl akson hasarı: Miyelinize akson bütünlüğü için PLP ve DM20 gibi önemli miyelin proteinlerini üreten glial hücrelerin akson ile etkileşimindeki bozulmalar, OG'lerin aksone trofik destekleyici etkisinin kaybolması demiyelinizasyon sonrasında aksone direkt veya indirekt hasar oluşturabilir (34).

Wallerian Dejenerasyon: Akson transekte ve distal kısmı dejenere olduğu zaman Wallerian dejenerasyon (WD) gelişir. Bjartmar ve arkadaşları (35) hastalarında normal miyelinize ventral spinal kordda akson kaybının olduğunu göstermişlerdir. Bu sonuçlar, MS'de normal görünen beyaz madde alanlarında WD olabileceğini doğrulamış ve miyelin kaybı olmadığında bile akson hasarı olabileceğini kanıtlamıştır.

Akson kaybında ortak son yol modeli: Ca⁺ iyonunun akümüasyonu ve enerji yetersizliği bu mekanizmada rol oynar. Mitokondrial dis-

fonksiyon ya da iskemik bir nedenle ortaya çıkan enerji yetersizliği ve demiyelinize akson boyunca iyon gradientinin yıkılmasıyla çok miktarda Ca⁺ açığa çıkar. Enerji yetersizliği nedeniyle Na⁺-K⁺ ATP'az pompasında oluşan disfonksiyon sonucunda Na⁺ aksone girer, inaktive olmayan Na⁺ kanallarından K⁺ çıkışıyla çok miktarda Na⁺ aksone toplanır. Aksolemmal voltaj duyarlı Ca⁺ kanalları ve Na⁺-Ca⁺ değişiminin tersine stimüle olmasıyla aksone Ca⁺ girişi olur. Na⁺ bağımlı transportun ters yönde çalışmasıyla serbestlenen glutamat gibi nörotransmitterler selüler Ca⁺'nın aşırı artışı ile metabotropik ve iyonotropik reseptörlerini aktive eder. Böylece akson ve OG'lerde nekrotik hasar görülür. Aşırı miktardaki Ca⁺, kalpain, fosfolipaz gibi enzim sistemlerini uyarak yapısal ve fonksiyonel akson hasarına yol açabilir (4, 36) Kalsiyumla indüklenen nötral proteinaz olan calpain, WD sırasında intraselüler Ca artışı ile aktive olarak akson ve miyelin proteinlerinde destruksiyona neden olur (37).

Akson hasarı ve transeksiyonu akut ve kronik hastalıklarda görülür. MS hastalarında yapılan bir çalışmada aktif ve kronik/ aktif lezyonlarda akson kaybı gözlemlenmiştir (35). MS hastalarındaki ilk postmortem çalışmada progresif MS'de akson kaybının olabileceği görülmüştür (38). Başka bir çalışmada (39), MS'li hastaların lezyonlarında ateşin akut olarak akson hasarı yapabileceği, MS başlangıcından itibaren ilk yıllarda bile çok geniş akson hasarı olabileceği rapor edilmiştir. MS'de aktif demiyelinizan plaklarda yüksek oranda aksonal transeksiyon varken, inaktif plaklarda, diffüz aksonal ve nöronal kayıp gözlenmiştir. Gri ve beyaz cevherdeki aksonal ve nöronal kayba bağlı kümülatif doku kaybı geri dönüşsüz nörolojik sakatlık gelişimine ve progresif tip hastalığa dönüşüme neden olur (31, 40)

BEYİN VE SPİNAL KORD ATROFİSİ

Atrofi progresif formda aşıkardır ve SPMS'ye dönen kişilerde yaygındır. MS hastaları sekonder progresif evreye girerse akson transeksiyon eşiği geçilir ve inflamatuvar veya demiyelinizan lezyonları, progresif atrofi izler.

Tablo 1: MS'de hastalık paternleri

	Patern I	Patern II	Patern III	Patern IV
Lezyonların karakteristiği	Ven veya venül çevresinde keskin sınırlı	Ven veya venül çevresinde keskin sınırlı	Lezyon merkezinde damar yok, periplak ayrımı net değil	Perivenöz dağılımlı lezyonlar
T hücre ve makrofaj aktivasyonu	Var	Var	Çok az T hücre ve mikroglial aktivasyon var	Var
OG yapısı	Canlı	Muhtemel lizis ile OG kaybı	Apopitotik olarak OG ölümü, birincil hedef OG	Periplak beyaz cevherde primer OG dejenerasyonu, lezyonda OG total kaybı
Miyelin kılıf	Harabiyeti var	Harabiyeti var	Miyelin kılıf ve OG distrofi belirtileri mevcut	
Ig/ kompleman depolanması	Yok	Var	Var	
Diğer hücre, protein yapısındaki anormallikler	Yok	Lezyonda plazma hücreleri bulunur. PLP mRNA üreten progenitör hücrelerde hızla toplanma	MAG ve siklik nükleotid fosfodiesterazın hızla kaybı, MBP, PLP normal	
Remiyelinizasyon	Hızlı ve hemen hemen tam remiyelinizasyon (shadow plak)	Shadow plak var		Shadow plak yok veya nadir
Akson kaybı			Var	

MS hastalarındaki MRI çalışmalarında klinik hastalık formuna göre beyin atrofisinin farklı lokalizasyonlarda olduğu görülmüştür (41). RRMS hastalarında ventriküler genişleme, progresif formda ise yaygın kortikal atrofi belirgindir (4). MS hastalarında atrofisinin altında demiyelinizasyon, aksonal kayıp, nöronal kayıp, WD, demir depolanmasını içeren dinamik bir süreç vardır (42).

APOPİTOZ

MS'de apopitoz nöronlarda, oligodendrositlerde ve lökositlerde görülür. Hastalık progresyonunda apopitozun kesin rolü bilinmemekle birlikte bir çalışmada (43), bazı MS hastalarının yeni lezyonlarında geniş apopitotik OG alanları gözlenmiştir. Başka bir çalışmada (44) RRMS'li 12 hastanın immün etkilenimli dokuları incelenmiş ve daha önce tanımlanan

inflamasyon yerine selüler immünite cevabında yetersizlik, OG'lerde yaygın apopitoz ve nekrotik değişiklikler görülmüştür.

MS'DE HASTALIK PATERNLERİ:

İmmünopatolojik incelemeler aktif MS lezyonlarında 4 patolojik patern (Tablo 1) varlığını göstermiştir (5- 7).

Patern I (Makrofaj aracılı): Burada T hücre aracılı inflamasyon, makrofaj, mikroglia aktivasyonu, makrofaj toksinlerine bağlı demiyelinizasyon görülür. Lezyonlar, merkezinde küçük ven veya venülün bulunduğu perivenöz dağılımlı, IgG, kompleman depolanmasının olmadığı, OG'lerin canlı, T hücre ve makrofajların hakim olduğu iltihabi infiltrasyona sahiptir. Keskin sınırlara sahip olan bu lezyonlarda hızlı ve hemen hemen tam remiyelinizasyon gö-

rülür. Bu patern akut, erken dönem MS ve MS şüphesi olanların bir kısmında görülür.

Patern II (Antikor aracılı): Miyeline karşı toksik etkiler ve kompleman aracılı lizis ile demiyelinizasyon meydana gelir. Patern I'e benzer, ilave olarak miyelin yıkım alanlarında Ig ve kompleman birikiminin olduğu lezyonlar görülür.

Patern III (Distal oligodendropati): T hücre aracılı küçük damar vaskülit ve buna ikincil gelişen iskemik beyaz cevher hasarı sonucunda oluşur. Lezyon patolojisinde IgG ve kompleman birikimi yokken, T hücre, makrofaj aracılı inflamasyon, küçük damar vaskülitini dü-

şündüren tromboze damarlar, distal OG uzantılarının dejenerasyonu, akson zedelenmesi, OG apoptozu ve demiyelinizasyon bulunur. ADEM, Balo'nun konsantrik sklerozu, viral nedenli beyaz cevher hastalıklarında bu paternde lezyonlar görülebilir.

Patern IV (Primer OG yıkımı ve ikincil demiyelinizasyon):T hücre aracılı iltihap, metabolik olarak hasarlı OG'lerde makrofajların etkisiyle oluşan lezyonlarda; apoptotik hücre ölümü, makrofaj ve T hücre infiltrasyonu, OG'lerin total kaybı ve plak çevresinde primer OG dejenerasyonu görülür. PPMS' de bu tip patern görülür.

KAYNAKLAR:

1. Ge Y, Grossman RI, Udupa JK. Magnetization transfer ratio histogram analysis of normal appearing gray matter and normal appearing white matter in multiple sclerosis. *J Comput Asist Tomogr* 2002; 26(1): 62-8
2. Sospedra M, Martin R. Immunology of multiple sclerosis. *Annu Rev Immunol* 2005; 23: 683- 747
3. Alexandre P, Jack A. Pathogenesis of multiple sclerosis. *Curr Opin Neurol* 2005; 18: 225- 30
4. Edward J.Fox. Immunopathology of multiple sclerosis. *Neurology* 2004; 63(6): 3-7
5. Lassmann H, Bruck W, Lucchinetti C. Heterogeneity of multiple sclerosis pathogenesis implications for diagnosis and therapy. *Trends Mol Med* 2001; 7: 115- 21
6. Lassmann H. Mechanisms of demyelination and tissue destruction in multiple sclerosis. *Clin Neurol Neurosurg* 2002; 104: 168- 71
7. Lucchinetti C, Bruck W, Parisi J. Implications for the pathogenesis of demyelination. *Ann Neurol* 2000; 47: 707- 17
8. Zhou D, Hemmer B. Specificity and degeneracy: T cell recognition in CNS autoimmunity. *Mol Immunol* 2004; 40: 2428- 33
9. Hemmer B, Vergelli M, Tranquill L, Conlon P, Ling N, McFarland HF, Martin R. Human T-cell response to myelin basic protein peptide (83-99): extensive heterogeneity in antigen recognition, function, and phenotype. *Neurology* 1997; 49(4): 1116- 26
10. Kim HJ, Antel JP, Duquette P. Persistence of immune responses to altered and native myelin antigens in patients with multiple sclerosis treated with altered peptide ligand. *Clin Immunol* 2002; 104: 105- 14
11. İdiman E. Santral sinir sisteminin miyelin hastalıkları: Oğul E; ed. Klinik Nöroloji. Birinci baskı. İstanbul: Nobel & Güneş Tıp Kitabevi; 2002: 159- 70
12. Comabella M, Balashov K, Issazadeh S, Smith D, Weiner HL, Khoury SJ. Elevated interleukin-12 in progressive multiple sclerosis correlates with disease activity and is normalized by pulse cyclophosphamide therapy. *J Clin Invest* 1998; 102(4): 671- 8
13. Chitnis T, Khoury SJ. Neuroimmunology. In: Bradley WG, Daroff RB, Fenichel GM, Jankovic J; eds. *Neurology in clinical practice*. 4nd ed. Philadelphia: Butterworth Heinemann; 2004: 823- 5
14. Nakajima H, Fukuda K, Doi Y, Sugino M, Kimura F, Hanafusa T, Ikemoto T, Shimizu A. Expression of TH1/TH2-related chemokine receptors on peripheral T cells and correlation with clinical disease activity in patients with multiple sclerosis. *Eur Neurol* 2004; 52(3): 162-8
15. Torres BA, Kominsky S, Perrin GO, Hobeika AC, Johnson HM. Superantigens: the good, the bad, and the ugly. *Exp Biol Med (Maywood)* 2001; 226(3): 164-76
16. Minagar A, Alexander JS. Blood-brain barrier disruption in multiple sclerosis. *Mult Scler* 2003; 9(6): 540-9
17. Cannella B, Raine CS. The adhesion molecule and cytokine profile of multiple sclerosis lesions. *Ann Neurol* 1995; 37(4): 424- 35
18. Gimenez MA, Sim JE, Russell JH. TNFR1-dependent VCAM-1 expression by astrocytes exposes the CNS to destructive inflammation. *J Neuroimmunol* 2004; 151(1-2): 116- 25

19. Sellebjerg F, Sorensen TL. Chemokines and matrix metalloproteinase-9 in leukocyte recruitment to the central nervous system. *Brain Res Bull* 2003; 61(3): 347- 55
20. Abraham M, Shapiro S, Karni A, Weiner HL, Miller A. Gelatinases (MMP-2 and MMP-9) are preferentially expressed by Th1 vs. Th2 cells. *J Neuroimmunol* 2005; 163(1-2): 157-64
21. Avolio C, Filippi M, Tortorella C, Rocca MA, Ruggieri M, Agosta F, Tomassini V, Pozzilli C, Stecchi S, Giambrone P, Livrea P, Trojano M. Serum MMP-9/TIMP-1 and MMP-2/TIMP-2 ratios in multiple sclerosis: relationships with different magnetic resonance imaging measures of disease activity during IFN-beta-1a treatment. *Mult Scler* 2005; 11(4): 441- 6
22. Kanesaka T, Mori M, Hattori T, Oki T, Kuwabara S. Serum matrix metalloproteinase-3 levels correlate with disease activity in relapsing-remitting multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2006; 77(2): 185- 8
23. Dal Canto MC, Melvold RW, Kim BS, Miller SD. Two models of multiple sclerosis: experimental allergic encephalomyelitis (EAE) and Theiler's murine encephalomyelitis virus (TMEV) infection. A pathological and immunological comparison. *Microsc Res Tech* 1995; 32(3): 215- 29
24. Tuohy VK, Kinkel RP. Epitope spreading: a mechanism for progression of autoimmune disease. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz)* 2000;48(5):347- 51
25. Wekerle H, Kojima K, Lannes-Vieira J, Lassmann H, Linington C. Animal models. *Ann Neurol* 1994; 36 Suppl: S47- 53
26. Soos JM, Mujtaba MG, Schiffenbauer J, Torres BA, Johnson HM. Intramolecular epitope spreading induced by staphylococcal enterotoxin superantigen reactivation of experimental allergic encephalomyelitis. *J Neuroimmunol* 2002; 123(1- 2): 30- 4
27. Von Budingen HC, Tanuma N, Villoslada P, Ouallet JC, Hauser SL, Genain CP. Immune responses against the myelin/oligodendrocyte glycoprotein in experimental autoimmune demyelination. *J Clin Immunol* 2001; 21(3): 155- 70
28. Hendriks JJ, Teunissen CE, de Vries HE, Dijkstra CD. Macrophages and neurodegeneration. *Brain Res Rev* 2005; 48(2): 185- 95
29. Furlan R, Rovaris M, Martinelli Boneschi F, Khademi M, Bergami A, Gironi M, Deleidi M, Agosta F, Franciotta D, Scarpini E, Uccelli A, Zaffaroni M, Korne A, Comi G, Olsson T, Filippi M, Martino G. Immunological patterns identifying disease course and evolution in multiple sclerosis patients. *J Neuroimmunol* 2005; 165(1-2): 192- 200
30. Jurewicz A, Matysiak M, Tybor K, Kilianek L, Raine CS, Selmaj K. Tumour necrosis factor-induced death of adult human oligodendrocytes is mediated by apoptosis inducing factor. *Brain* 2005; 128(Pt 11): 2675- 88
31. Rieckmann P. Neurodegeneration and clinical relevance for early treatment in multiple sclerosis. *Int MS J* 2005; 12(2): 42- 51
32. Gao YL, Brosnan CF, Raine CS. Experimental autoimmune encephalomyelitis. Qualitative and semiquantitative differences in heat shock protein 60 expression in the central nervous system. *J Immunol* 1995 Apr 1;154(7):3548- 56
33. Trapp BD, Peterson J, Ransohoff R. Axonal transection in the lesions of multiple sclerosis. *New Eng J Med* 1998; 338: 278- 85
34. Como L. Neuroprotection in multiple sclerosis. MS forum Mach 2004 Workshop
35. Bjartmar C, Kinkel RP, Kidd G. Axonal loss in normal-appearing white matter in a patient with acute MS. *Neurol* 2001; 57: 1248- 52
36. Stys PK. General mechanisms of axonal damage and its prevention. *J Neurol Sci* 2005; 233(1-2): 3- 13
37. Nakanishi H. Microglial functions and proteases. *Mol Neurobiol* 2003; 27(2): 163- 76
38. Miller DH, Barkhof F, Frank JA, Parker GJ, Thompson AJ. Measurement of atrophy in multiple sclerosis: pathological basis, methodological aspects and clinical relevance. *Brain* 2002; 125: 1676- 95
39. Kuhlmann T, Lingfeld G, Bitsch A, Schuchardt J, Bruck W. Acute axonal damage in multiple sclerosis is most extensive in early disease stages and decreases over time. *Brain* 2002; 125: 2202- 12
40. Bruck W. Inflammatory demyelination is not central to the pathogenesis of multiple sclerosis. *J Neurol* 2005; 252 Suppl 5:v10-5
41. Pagani E, Rocca MA, Gallo A. Regional brain atrophy evolves differently in MS patients according to their clinical phenotypes. *Neurology* 2004; 62(suppl 5): A287- 8
42. Minagar A, Toledo EG, Alexander JS, Kelley RE. Pathogenesis of brain and spinal cord atrophy in multiple sclerosis. *J Neuroimaging* 2004; 14(3 Suppl): 5-10
43. Lucchinetti C, Bruck W, Parisi J. Heterogeneity of multiple sclerosis lesions: implications for the pathogenesis of demyelination. *Ann Neurol* 2000; 47: 707- 17
44. Barnett MH, Prineas JW. Relapsing and remitting multiple sclerosis: pathology of the newly forming lesion. *Ann Neurol* 2004; 55: 458- 68