

# 0-2 Yaş sağlıklı çocukların baş çevresine ilişkin gelişimin izlenmesi için büyüme eğrileri

Growth curves for development monitoring related to head circumference of 0-2 aged healthy children

Necati Alasulu<sup>1</sup>, Cemil Çolak<sup>2</sup>, Mehmet N. Orman<sup>3</sup>, Figen Şahin<sup>4</sup>, Aysu Çamurdan Duyan<sup>5</sup>

<sup>1</sup>Kalite Araştırma Danışmanlık ve Eğitim Merkezi (KADEM), Ankara

<sup>2</sup>Türk Standartları Enstitüsü, Ankara

<sup>3</sup>Ankara Üniversitesi Biyoistatistik Anabilim Dalı, Ankara

<sup>4</sup>Gazi Üniversitesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara

<sup>5</sup>Gazi Üniversitesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara

**Amaç:** Bu çalışmada, 0-2 yaş sağlıklı çocukların baş çevresine ilişkin gelişimin izlenmesi için büyüme eğrilerinin belirlenmesi amaçlanmıştır.

**Gereç ve Yöntem:** Baş çevresine ilişkin veriler, 0-2 yaş grubu sağlıklı çocuklara ilişkin olup, Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Sağlam Çocuk Polikliniğinden alınmıştır. Bu veriler, 2 yıl boyunca çocuklara ilişkin belirli zamanlardaki ölçümlere dayanmaktadır. Büyümenin izlenmesinde doğrusal olmayan Gompertz, Lojistik ve Monomoleküler modelleri kullanılmıştır.

**Bulgular ve Sonuçlar:** Tahmin edilen Gompertz, Lojistik ve Monomoleküler gibi doğrusal olmayan modellere ait belirleme katsayısı değerleri 0.99'dan daha büyük ( $R^2 > 0.99$ ) bulunmuştur. Sonuçlar, çocukların baş çevresine ilişkin gelişimin izlenmesinde elde edilen büyüme eğrilerinin kullanılabilirliğini göstermiştir. Çalışmanın sonuçlarına göre, büyümenin izlenmesinde doğrusal olmayan modellerin kullanılması önerilmektedir. Çalışmanın ilerleyen aşamalarında büyümenin izlenmesinde doğrusal olmayan ilişkileri modelleyebilen yapay sinir ağları gibi istatistiksel yöntemlerin kullanılması ile daha iyi sonuçlar elde edilebilir.

Anahtar sözcükler: **büyüme modeli, büyümenin izlenmesi, çocuklar, doğrusal olmayan regresyon**

**Aim:** It is aimed to determine growth curves for development monitoring related to head circumference of 0-2 aged healthy children.

**Material and Method:** The measurements of head circumference for 0-2 aged healthy children were enrolled in Gazi University, Faculty of Medicine, Department of Pediatrics. Gompertz, Logistic and Monomolecular growth models were used to obtain growth curves of 0-2 aged healthy children.

**Conclusion:** The values of determination coefficient were estimated greater than 0.99 ( $R^2 > 0.99$ ) for the models of Gompertz, Logistic and Monomolecular. The results of the current study point out that non-linear growth curve models (i.e., Gompertz, Logistic and Monomolecular) can be used for the growth monitoring, and it is proposed to use non-linear growth curve models for this purpose. In future, statistical methods such as artificial neural networks which can model non-linear relationships may give better results for monitoring the growth.

Key words: **growth model, growth monitoring, children, non-linear regression**

Çocuklar arasında büyüme ve gelişme, genetik yapıya bağlı olarak boy, vücut yapısı, büyüme temposu, fizyolojik özellikler ve kişilik yönlerinden büyük farklılıklar gösterebilmektedir. Baş çevresi, vücut ağırlığı gibi büyüme ve gelişme ile ilgili parametrelerin değişik yaşlarda gösterdikleri dağılım, normalin alt ve üst sınırları, normal çocuk gruplarından elde edilmiş verilere dayanılarak hazırlanmış tablo ve referans büyüme eğrileri ile belirlenebilmektedir. Büyüme eğrileri, doktorlara bebeğin hangi noktada normalden ayrıldığı, çocuğun beslenme durumu ve genel sağlık durumu da dikkate alınarak inceleme gerekip gerekmediği konusunda yol gösterebilir (1).

Yaygın olarak kullanılan büyüme eğrileri, Dünya Sağlık Örgütü'nün (DSÖ) uluslararası standart kabul ettiği NCHS/CDC (Ulusal Sağlık İstatistikleri Mer-

Geliş tarihi: 02.08.2006 • Kabul tarihi: 26.09.2006

İletişim adresi  
Dr. Cemil Çolak  
Güzelkent Mah. 514. Sokak Yükselay Sitesi 2A/16 Eryaman/  
Ankara  
Tel : (312) 305 85 37  
E-posta adresi : cemilcolak@yahoo.com

**Tablo 1.** Büyüme eğrisi modelleri

Model	Eşitlik
Gompertz	$f(x) = \alpha e^{-\beta e^{-\kappa x}}$
Lojistik	$f(x) = \frac{\alpha}{1 + \beta e^{-\kappa x}}$
Monomoleküler	$f(x) = \alpha(1 - \beta e^{-\kappa x})$

kezi/Hastalık Koruma Merkezleri) eğrileri (2,3) ile Türkiye'de Neyzi ve arkadaşları (4) tarafından geliştirilmiş olan eğrilerdir. Dünya Sağlık Örgütü'nün eğrileri ile Neyzi ve arkadaşlarının bulduğu eğrilere ilişkin bazı sorunlar çeşitli çalışmalarda bildirilmiştir (5,6). Türkiye'de persantil eğrilerinin elle düzeltme veya polinomiyal regresyon ile geliştirildiği çeşitli çalışmalar bulunmaktadır (7,8). Ancak büyümenin izlenmesi için doğrusal olmayan modeller kullanılarak elde edilen büyüme eğrilerini inceleyen çalışmalar oldukça az sayıdadır.

Bu çalışmada, 0-2 yaş sağlıklı çocukların baş çevresine ilişkin gelişimin izlenmesi için doğrusal olmayan modellerin yardımıyla büyüme eğrilerinin belirlenmesi amaçlanmıştır.

## Gereç ve Yöntem

Çalışmadaki baş çevresine ilişkin veriler, 2002-2004 yılları arasında doğan sağlıklı 147 erkek ve 119 kız çocuklara ait olup, Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Sağlam Çocuk Polikliniğinden alınmıştır. Söz konusu veriler, çalışma kapsamındaki çocukların 0. gün, 15. gün, 2., 4., 6., 9., 12., 18. ve 24. aylardaki baş çevresi ölçümlerini içermektedir. İncelenen çocukların hepsi, ebeveynleri en az ilkökul mezunu olan, geçim sıkıntısı problemi olmayan, genellikle orta düzeyde sosyo-ekonomik durumda olan ve beraber yaşayan ailelere aittir.

Çalışmaya alınan bebeklerde aşağıdaki ölçütler dikkate alınmıştır:

- (1) Zamanında doğmuş olması (38-42 hafta),
- (2) Doğum ağırlığının 2500-4000 gram arasında olması,
- (3) Tek doğan bebek olması,
- (4) Çocukların ciddi ya da uzun süreli bir hastalık geçirmemiş ve hastanede uzun süre yatmamış olması,
- (5) Düzenli kontrole gelmiş olması.

Kız ve erkek çocuklar için ortalama büyüme eğrileri çizilebilmek amacıyla ölçüm yapılan zamanlardaki baş çevresi ölçümlerine ait değerlerin ortalaması alınmıştır. Bu ortalama değerler üzerinden Tablo 1'de verilen doğrusal olmayan modeller yardımıyla büyüme eğrileri tahmin edilmiştir.

Tablo 1'de verilen eşitliklerdeki ifadeler ise;  $f(x)$ :  $x$  zamanındaki (gün) baş çevresi değerini,  $\alpha$ : asimptotik büyüklük,  $\beta$ : büyüme eğrisini tanımlayan bir sabit,  $\kappa$ : büyüme hızını ve  $e$ : tabii logaritmayı ifade etmektedir (9, 10).

Tahmin edilen büyüme eğrilerinin uyumunun incelenmesinde belirleme katsayısı ( $R^2$ ), hata kareler ortalaması (HKO) ve iterasyon sayısı değerleri dikkate alınmıştır. İstatistiksel analizde NCSS, SPSS ve Microsoft Excel paket programları kullanılmıştır.

## Bulgular

Tablo 2 ve 3'de kız ve erkek çocuklar için tahmin edilen büyüme eğrilerine ilişkin parametre tahminleri, parametre tahminlerine ait standart hata değerleri, %95 güven aralıkları, belirleme katsayısı ve hata kareler ortalaması değerleri sunulmuştur.

Kız çocukları için tahmin edilen Lojistik, Gompertz ve Monomoleküler modellerine ait belirleme katsayısı değerleri sırasıyla 0.995, 0.996 ve 0.997 iken, erkek çocuklarda ise aynı modeller için sırasıyla 0.994, 0.993 ve 0.991 olarak tahmin edilmiştir.

HKO değerleri ise kız çocuklarında Lojistik, Gompertz ve Monomoleküler için 0.214, 0.163 ve 0.120 iken, aynı durum erkek çocuklarında 0.304, 0.352 ve 0.422 olarak elde edilmiştir. Kız ve erkek çocuklara ilişkin Lojistik, Gompertz ve Monomoleküler modellerine ait iterasyon sayıları sırasıyla 13, 12, 11 ve 19, 5, 5 olarak hesaplanmıştır.

İncelenen doğrusal olmayan modeller yardımıyla kız ve erkek çocuklar için tahmin edilen büyüme eğrileri Şekil 1-2'de gösterilmiştir.

## Tartışma

Türkiye'de yaygın olarak çocukların büyüme ve gelişiminin izlenmesinde kullanılan Dünya Sağlık Örgütü'nün (DSÖ) uluslararası standart kabul ettiği NCHS/CDC (Ulusal Sağlık İstatistikleri Merkezi/Hastalık Koruma Merkezleri) eğrileri (2,3) ile Türkiye'de Neyzi ve arkadaşları (4) tarafından geliştirilmiş olan eğrilerdir. Söz konusu eğrilere ait çeşitli eksikliklerin olduğu bildirilmekle beraber bu çalışmalar 1970-80'li yıllarda yayınlanmıştır. Çocukların büyüme ve gelişimi, teknoloji, fizyolojik yapı, beslenme türü ve çevresel faktörlerin de etkisi ile zamanla farklılık gösterebilmektedir. Bu nedenle mevcut çalışmada 2000'li yıllarda doğmuş olan 0-2 yaş grubu sağlıklı çocuklara ilişkin veriler ile kız ve erkek çocuklara ait büyüme eğrileri oluşturulmuştur.

Bu çalışmada, doğrusal olmayan büyüme modellerine ilişkin parametre tahminlerinin biyolojik anlamları üzerinde durmak yerine incelenen büyüme modellerinin baş çevresini tahmindeki başarısı araştırılarak kız ve erkek çocuklara ilişkin büyüme eğrileri oluşturulmuştur. Tahmin

**Tablo 2.** Kız çocukların baş çevrelerine ilişkin modellere ait tahminler

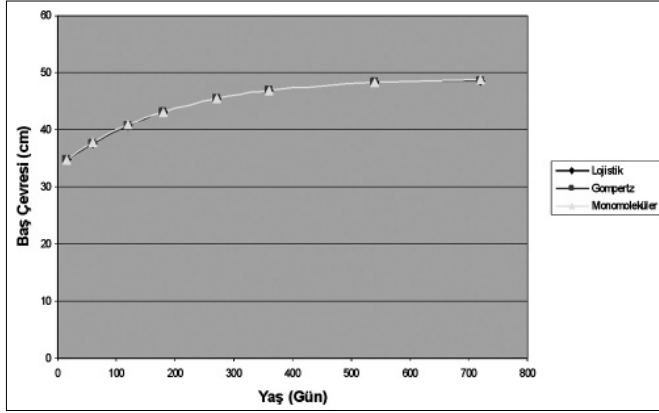
Model	Parametre	Tahmin	Standart hata	% 95 Güven aralığı	Belirleme katsayısı ( $R^2$ )	Hata Kareler Ortalaması (HKO)	İterasyon sayısı
Lojistik	$\alpha$	48.758	0.377	47.83-49.68	0.995	0.214	13
	$\beta$	0.449	0.015	0.41-0.48			
	$\kappa$	0.007	0.0005	0.005-0.008			
Gompertz	$\alpha$	48.904	0.34	48.05-49.76	0.996	0.163	12
	$\beta$	0.376	0.008	0.35-0.39			
	$\kappa$	0.006	0.0004	0.005-0.007			
Monomoleküler	$\alpha$	49.091	0.32	48.29-49.88	0.997	0.120	11
	$\beta$	0.318	0.007	0.30-0.33			
	$\kappa$	0.005	0.0003	0.004-0.006			

**Tablo 3.** Erkek çocukların baş çevrelerine ilişkin modellere ait tahminler

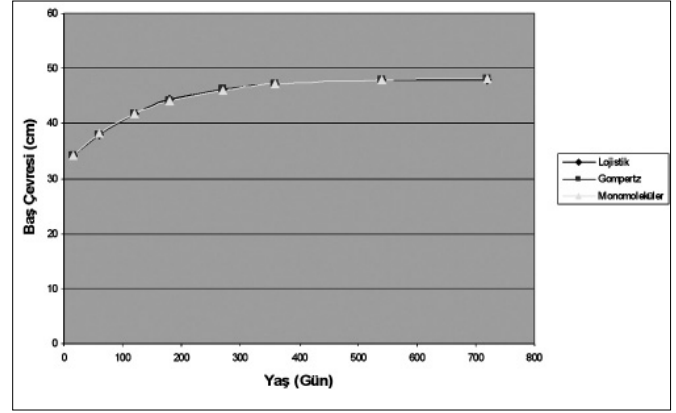
Model	Parametre	Tahmin	Standart hata	% 95 Güven aralığı	Belirleme katsayısı ( $R^2$ )	Hata Kareler Ortalaması (HKO)	İterasyon sayısı
Lojistik	$\alpha$	48.006	0.35	47.13-48.87	0.994	0.304	19
	$\beta$	0.473	0.02	0.42-0.52			
	$\kappa$	0.009	0.0007	0.007-0.01			
Gompertz	$\alpha$	48.116	0.40	47.13-49.10	0.993	0.352	5
	$\beta$	0.392	0.009	0.36-0.41			
	$\kappa$	0.008	0.0007	0.006-0.01			
Monomoleküler	$\alpha$	48.245	0.46	47.10-49.38	0.991	0.422	5
	$\beta$	0.327	0.007	0.30-0.34			
	$\kappa$	0.007	0.0008	0.005-0.009			

edilen modellerin uyumunu gösteren ölçütlerden birisi  $R^2$  değeridir. Kız ve erkek çocuklar için oluşturulan Lojistik, Gompertz ve Monomoleküler büyüme modellerine ait belirleme katsayısı değerleri birbirlerine çok yakın olup, 0.99'dan daha büyüktür ( $R^2 > 0.99$ ). Bu bulguya dayanarak incelenen özelliğin büyüme modelleri tarafından %99 gibi büyük bir oranda açıklanabildiği sonucuna varılabilir. Modellerin uyumunu gösteren diğer bir ölçüt ise HKO değerleridir. Tahmin edilen modellere ait HKO değerleri kız çocuklar için 0.120-0.214, erkek çocuklar için ise 0.304-0.422 arasında değişmektedir. Modellere ait HKO değerleri oldukça küçüktür. Bu da incelenen büyüme modellerin baş çevresi gelişiminin izlenmesi sürecinde az hata ile tahminler verdiğini göstermektedir. İterasyon sayısı değerleri incelendiği zaman, kız ve erkek çocuklara ilişkin değerlerin birbirine yakın olduğu ve küçük sayılarda sonuç verdiğini görülmektedir.

Şekil 1'de kız çocuklar için çizilen Lojistik, Gompertz ve Monomoleküler büyüme eğrileri incelendiğinde, eğrilerin doğrusal olmayan yapıda oldukları görülmektedir. Ayrıca çizilen büyüme eğrileri birbirlerine oldukça benzerlik göstermektedir. Aynı sonuçlar Şekil 2'de erkek çocuklar için çizilen Lojistik, Gompertz ve Monomoleküler büyüme eğrileri için de söylenebilir. Baş çevresi ile zaman arasındaki büyüme süreci doğrusal olmadığı için kullanılan büyüme modelleri oldukça başarılı bir uyum göstermiştir. Bu sürecin modellenmesinde doğrusal modeller kullanılabilir; ancak doğrusal olmayan modeller kadar başarılı sonuçlar veremeyeceği incelenen özelliğin yapısına dayanılarak belirtilebilir. Bu nedenle doğrusal olmayan özelliğe sahip olan (canlı ağırlık, boy uzunluğu, baş çevresi, vb.) değişkenlerin zaman ile ilişkisinin modellenmesinde doğrusal olmayan büyüme modellerinin kullanılması daha başarılı tahminler verecektir.



Şekil 1. Kız çocukların baş çevrelerine ilişkin büyüme eğrileri.



Şekil 2. Erkek çocukların baş çevrelerine ilişkin büyüme eğrileri.

Son yıllarda yaygınca kullanılan yapay sinir ağları yöntemi, biyolojik büyüme sürecinin modellenmesinde regresyon analizinin bir alternatifi olarak kullanılabilir. Bir çalışmada (11), büyümenin modellenmesi için yapay sinir ağları yönteminin Gompertz modelinden incelenen doğruluk ölçütleri bakımından daha iyi sonuçlar verdiği bildirilmiştir (11). Bu çalışmanın ilerleyen aşamalarında büyümenin izlenmesinde doğrusal olmayan ilişkileri modelleyebilen yapay sinir ağları gibi istatistiksel yöntemlerin kullanılması ile daha iyi tahminler elde edilebilir.

Çalışmayı sınırlayan bazı etkenlerden söz edilebilir: birincisi; çalışmaya alınan çocuklar için büyüme eğrileri cinsiyete (kız ve erkek) göre oluşturulmuştur. Çocukların beslenme durumları dikkate alınmayarak ortalama büyüme eğrileri çizilmiştir. Beslenme durumu gibi diğer etken-

leri de dikkate alan daha ayrıntılı çalışmalar yapılmalıdır. İkincisi; çalışmada 0. gün, 15. gün, 2., 4., 6., 9., 12., 18. ve 24. aylardaki baş çevresi ölçümleri ile büyüme eğrileri oluşturulmuştur. Büyüme ve gelişim sürecinin daha başarılı bir şekilde izlenebilmesi için daha sık aralıklarla ölçüm yapılabilir. Üçüncüsü; incelenen üç modelin dışındaki modeller bu çalışmada kullanılmamasına karşın, sonraki çalışmalarda diğer büyüme modelleri ile yapılacak benzer çalışmalara ışık tutabilir.

Sonuç olarak, kız ve erkek çocukların gelişiminin izlenmesinde doğruluk ölçütlerine göre incelenen büyüme modellerinin oldukça başarılı olduğu belirlenmiştir. Bu nedenle büyümenin izlenmesi ile ilgili çalışmalarda doğrusal olmayan modellerin uyum ölçütleri ile kontrol edilerek kullanılması önerilmektedir.

#### Kaynaklar

1. Ilıkkın D. [http://www.annelergrubu.com/jinemed/base.asp?catID=14&selectedID=348]. Erişim Tarihi: 05.06.2006.
2. U.S. Department of Health, Education and Welfare. NCHS growth curves for children, birth-18 years. Washington, D. C.: DHEW Publication No. (PHS), 1977; 78-1650.
3. Van Loon H, Saverys V, Vuylsteke JP, et al. Local versus universal growth standards: the effect of using NCHS as universal reference. *Annals of Human Biology*. 1986; 13: 347-57.
4. Neyzi O, Binyıldız P, Alp H. Türk çocuklarında büyüme standartları. *İst Tıp Fak Mecm* 1978; 41:1-41.
5. Akıncı Z, Ertem İÖ, Ulukol B, ve ark. Dünya Sağlık Örgütü Büyüme Eğrileri Ve Neyzi Büyüme Eğrilerinin Bir Grup Sağlıklı Türk Bebeğinin Büyüme Eğrileri ile Karşılaştırılması. *Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası* 2001; 54:125-134.
6. Gökçay G, Partalçı A, Neyzi O. İlk Dört Ayda Beslenme Biçimine Göre Yaşamın İlk Yılında Vücut Ağırlığı Artışı. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 1997; 40:37-45.
7. Akıncı Z, Ertem İÖ, Ulukol B, ve ark. Bir Yaş ve Altındaki Bebekler için Ankara Büyüme Eğrileri. *Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası* 2001; 54:7-16.
8. Akıncı Z. 0-12 Ay Arası Sağlıklı Bebeklerde Büyümenin Değerlendirilmesi. *Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Hastalıkları Anabilim Dalı Sosyal Pediatri Bilim Dalı, Uzmanlık Tezi*, Ankara, 1997.
9. Rawlings JO. *Applied Regression Analysis. A research tool*. Wadsworth, Inc., 1988.
10. Seber GAF, Wild CJ. *Nonlinear Regression*. John Wiley and Sons Inc. New York, 1989.
11. Roush WB, Dozier WA 3rd, Branton SL. Comparison of Gompertz and neural network models of broiler growth. *Poult Sci*. 2006; 85:794-7.

# Çocuk yoğun bakım hastalarında endotrakeal entübasyon deneyimleri

*Endotracheal intubation experiences in pediatric intensive care patients*

Aysun Çaltık, Tanıl Kendirli, Erdal İnce

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Yoğun Bakım Ünitesi, Ankara

**Amaç:** Endotrakeal entübasyon, erişkinlerde olduğu gibi çocuklarda da havayolunun en güvenilir kontrol yöntemidir. Başarılı entübasyon, doğru, güvenilir ve hızlı olmalıdır. Tekrarlanan ve uzamış entübasyon girişimleri morbidite ve mortaliteyi artırabilir. Bu çalışmadaki amacımız endotrakeal entübasyon başarılarımızı değerlendirmektir.

**Gereç ve Yöntem:** Ocak 2005 - Şubat 2006 tarihleri arasında Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Yoğun Bakım Ünitesinde endotrakeal entübasyon ile ilgili kayıtlar prospektif olarak oluşturuldu.

**Bulgular:** Kaydedilen 40 hastanın ortanca yaş 8 ay (1 ay-17 yaş) bulundu. Gerçekleştirilen 110 entübasyonun 37'si (%34) solunum yetmezliği, 67'si (%61) tüp değişimi ve 6'sı (%5) canlandırma amacıyla yapıldı. Hastalarda başarılı entübasyon ile sonuçlanan deneme sayısı ortalama 1.8 olarak bulundu. Entübasyon başarısının araştırma görevlisi kıdemi ve deneyimiyle arttığı görüldü.

**Sonuç:** Yoğun Bakım Ünitesinde izlenen hastalarda başarısız ya da uzamış entübasyonun istenmeyen komplikasyonlara neden olabileceği göz önünde bulundurulmalı, entübasyon işlemi doğru şekilde ve en kısa sürede gerçekleştirilmelidir. Endotrakeal entübasyon başarısı deneyim ile yakın ilişkilidir.

Anahtar sözcükler: **çocuk, entübasyon, havayolu, endotrakeal tüp**

**Aim:** Endotracheal intubation has vital importance for respiratory support and resuscitation both in adults and children. A successful endotracheal intubation must be correct, safe and rapid. Our purpose that to evaluate about the success of endotracheal intubation.

**Material and Methods:** Between January 2005 and February 2006, medical records of endotracheal intubation were taken in pediatric intensive care unit at Ankara University School of Medicine.

**Results:** Forty patients were enrolled in the study. Median age was 8 months (1 month -17 years). Endotracheal intubation indications were tube revision in 67 patients (%61), respiratory failure in 37 patients (%34) and resuscitation in 6 patients (%5) respectively. Mean number of trial for a successful intubation was 1.8. A successful intubation was directly related to the seniority and experience of the residents.

**Conclusion:** Unsuccessful or prolonged intubation may lead to undesirable complications in intensive care units, so it must be accomplished correctly and rapidly. Intubation success is closely related to experience.

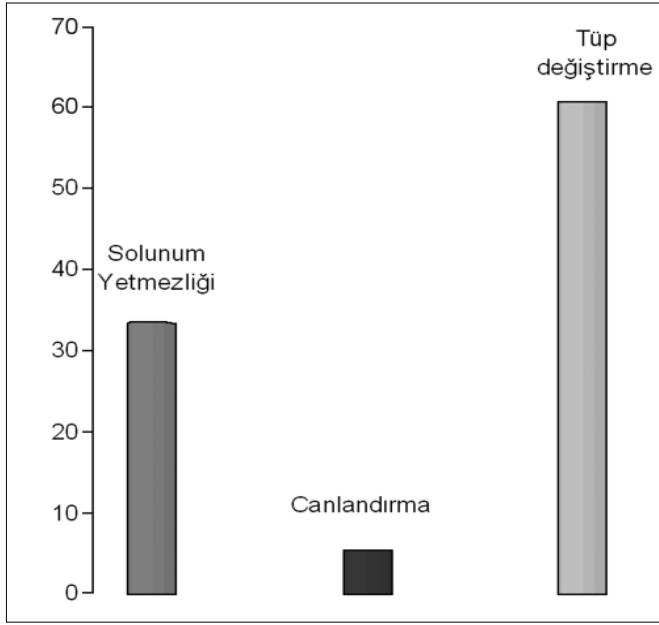
Key words: **child, intubation, airway, endotracheal tube**

Geliş tarihi: 14.06.2006 • Kabul tarihi: 18.09.2006

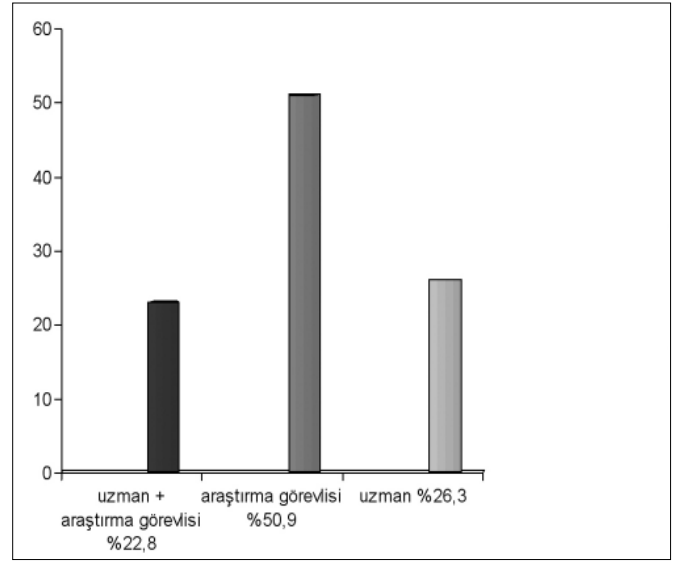
İletişim adresi

Dr. Aysun Çaltık  
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları  
Anabilim Dalı, 06100, Dikimevi, Ankara  
Tel : (312) 595 63 55  
Faks : (312) 319 14 40  
E-posta adresi : acaltik@hotmail.com

Endotrakeal entübasyon yoğun bakım gereksinimi olan hastalarda canlandırma ya da solunum destek tedavisinde güvenilir bir hava yolu sağlanması için hayati önem taşır. Başarılı entübasyon uygun büyüklükte seçilen endotrakeal tüpün en kısa sürede trakea içinde uygun seviyede yerleşiminin sağlanması olarak tanımlanabilir (1). Başarılı entübasyonun bir başka tanımı da hastanın fizyolojisinde olabilecek en az değişim ile endotrakeal tüpün vokal kordlar arasından ilerletilmesi işlemidir (2,3). Uzamış ya da tekrarlanan entübasyon girişimleri morbidite hatta mortalite nedeni olabilir (1,4). Başarılı entübasyon deneyim ile, deneyim ise yeterli sayıda pratik yapmakla yakından



Şekil 1. Entübasyon nedenleri.



Şekil 2. Entübasyon denemelerini yapan araştırma görevlileri ve uzmanların oranları.

ilişkilidir (5,6). Bu çalışmadaki amacımız belirlenen zaman döneminde Çocuk Yoğun Bakım Ünitesinde gerçekleştirilen endotrakeal entübasyonların başarısı ve bu başarıyı etkileyen faktörlerin belirlenmesidir.

### Gereç ve Yöntem

Çalışma Ocak 2005-Şubat 2006 tarihleri arasında Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediatrik Yoğun Bakım Ünitesinde gerçekleştirildi. Bu süre içinde farklı tanı ile izlenen hastalardan endotrakeal entübasyon işlemi uygulananlar ile ilgili kayıtlar prospektif olarak, entübasyonu gerçekleştiren uzman ya da farklı kıdemdeki araştırma görevlileri tarafından oluşturuldu. Her entübasyon girişimi sonrası hastanın yaşı, hastalığı, endotrakeal entübasyon endikasyonu, kullanılan tüp numarası, başarıya ulaşılan deneme sayısı, entübasyonu deneyen kişi sayısı, tüp yeri kontrolü ve başarısız denemeler için başarısızlık nedenlerini içeren formlar dolduruldu.

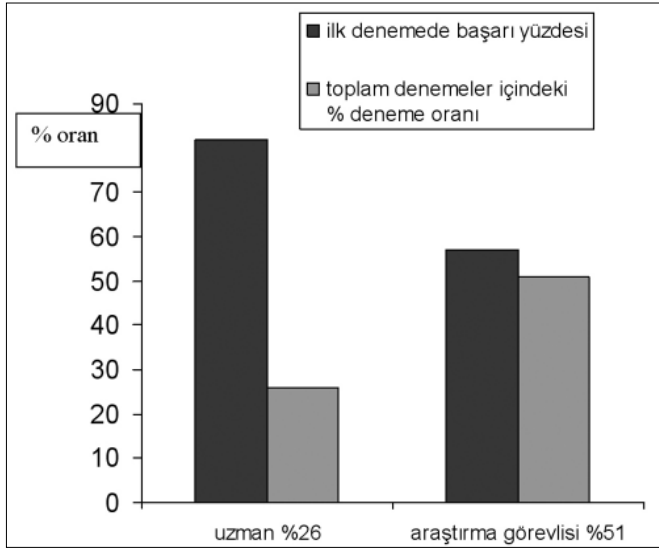
Entübasyon endikasyonu belirlenen bilinci açık hastalar için sedasyon amacıyla öncelikle midazolam (0.1mg/kg/doz) olmak üzere, fentanil (1-2mcg/kg/doz) ya da ketamin (1mg/kg/doz) kullanıldı. Sedatif kullanımı ile yeterli havayolu açıklığı sağlanamayan hastalarda veküronyum (0.1mg/kg/doz) ile kas paralizisi yapıldı.

Hastaların yaşlarına uygun endotrakeal tüp (ETT) seçiminde ilk 1 yaş için 3.5-4 numara, 1-2 yaş için 4-4.5 numara tercih edilirken, 2 yaş üzeri hastalarda yaş/4 +4 formülünden mm olarak çapı bulunan ETT kullanıldı. Kafsız ETT kullanımı sırasında hava kaçağının fazla olduğunda, yaygın akciğer enfeksiyonu veya akut respiratu-

ar distres sendromu (ARDS) olduğunda kafsız ETT tercih edildi. Kafsız ETT kullanılmasına karar verilen hastaların ETT çapı ise yaş/4 +3 formülü yardımıyla bulundu. Her entübasyon girişiminden önce, formülde bulunan değerlerin 0.5mm küçük ve büyük çapta ETT hazır bulunduruldu.

Endotrakeal entübasyon sırasında tüpün ağız kenarından uzaklığı; iç çapx3 formülüne göre hesaplanarak bulundu. Endotrakeal tüpün larenkse yerleştirilmesinden sonra doğrulama yöntemi olarak sıklıkla solunum seslerinin bilateral aksiller bölgeden dinlenmesi kullanıldı. Daha az sayıda olguda ETT'nin seviyesi akciğer grafisi çekilerek karinanın yaklaşık 2 cm üstünde olacak şekilde ETT itildi veya çekildi.

Endotrakeal entübasyon endikasyonuna göre acil durumlar için yalnızca uzman, elektif koşullar ya da uzman olmadığı durumlarda ise mevcut araştırma görevlisi tarafından entübasyon denemesi gerçekleştirildi. Araştırma görevlisinin başarısız olduğu durumlarda uzman tarafından entübasyon gerçekleştirildi. Entübasyon denemesi sırasında hastalar monitöze edilerek vital bulgularının stabil olması sağlandı. Hastalar düz zemin üzerine yatırılarak boynuna ekstansiyon pozisyonu verildi. Laringoskopun ağız içerisine yerleştirilmesinden sonra, en fazla 30 sn sürecek şekilde, larenkse ETT koymaya çalışma girişimi bir deneme olarak kabul edildi. Oksijen saturasyonunun %85'in altına düşmesi ya da vital bulgularında değişiklik olduğunda girişim sonlandırıldı. Başarısız entübasyon girişiminden sonra bir diğer araştırma görevlisi veya uzman doktor tarafından entübasyon işlemi tekrarlandı.



Şekil 3. Uzman ve araştırma görevlileri tarafından entübasyon denemeleri.

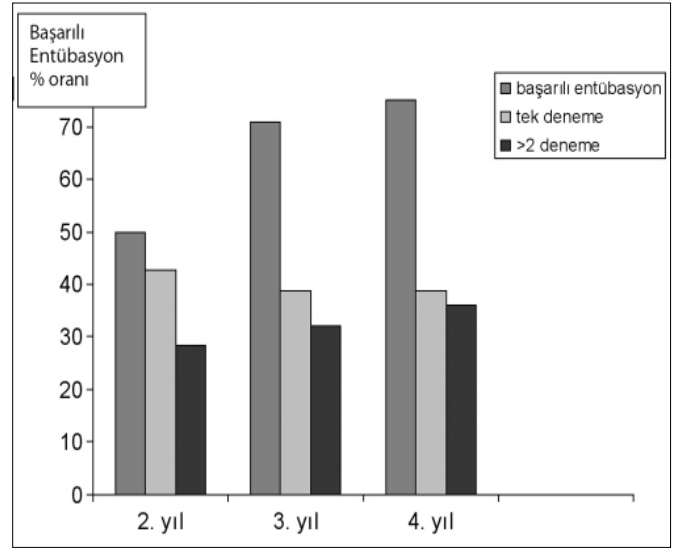
Hastalar uygun büyüklükte ETT ile entübe edilerek tüpün çapı ve seviyesi doğrulandıktan sonra balon maske veya mekanik ventilatör ile ventile edildi.

### Sonuçlar

Ocak 2005- Şubat 2006 tarihleri arasında toplam 40 olguda 110 endotrakeal entübasyon yapıldı. Olguların yaşları 1 ay ile 17 yaş arasında değişmekteydi ve ortanca yaş 8 aydı. En sık endotrakeal entübasyon endikasyonu olarak tüp değişimi (%61), sonra sırasıyla solunum yetmezliği (%34) ve canlandırma (%5) saptandı (Şekil 1). En sık 4 nolu kafsız tüp (43 olguda, %39) ve sonra sırasıyla 5 nolu tüp (27 olguda, %25), 4,5 numaralı tüp (23 olguda, %21) kullanıldı. Diğer tüp büyüklükleri 3.5 ile 8 arasında değişim gösterdi. Hastaların %16'sında kafli ETT tüp kullanıldı.

Yüz on entübasyon işleminin 54'ünü (%49) uzman doktor, 56'sını (%51) araştırma görevlileri başardı. Yüzde 26 entübasyon yalnız uzman doktor tarafından yapılırken %23'ü araştırma görevlisinin başarılı olamayan deneyiminin ardından uzman doktor tarafından gerçekleştirildi (Şekil 2). Uzman doktor tarafından gerçekleştirilen entübasyon işleminin %83'ü ilk girişimde başarılıyken araştırma görevlilerinin %57'i ilk girişimde başarılı oldu (Şekil 3). Tüm girişimler içinde 56'sı (%51) ilk denemede başarılıydı.

İlk yılını tamamlamış araştırma görevlileri 14 entübasyonun denemesinde bulundu ve 7'si başarılı (%50), 6'sı (%43) ilk denemede gerçekleştirildi. Üçüncü yıl içindeki araştırma görevlileri 22 (%71) başarılı entübasyonun 12'sini (%39) ilk denemede başarırken 4. yıl araştırma görevlilerinin 27 (%75) başarılı entübasyondan 14'ünü (%39) ilk denemede gerçekleştirdiği görüldü. Entübasyon başa-



Şekil 4. Araştırma görevlilerinin yıllarına göre entübasyon başarıları.

rısının araştırma görevlisi kıdemli ve deneyimi ile değişimi Şekil 4'de verilmiştir.

Ortalama başarılı entübasyon ile sonuçlanan deneme sayısı 1.8 olarak bulundu. Yüzde 72 olguda tüp çapı uygun bulunurken 28 olguda (%25) tüp çapı büyütüldü, 3 olguda (%3) küçültüldü. Olguların %78'inde tüp seviyesinin doğru olduğu kaydedilirken 20 olguda (%18) tüp olması gereken yerden ileride, 4 olguda (%4) ise geride bulunarak ilerletildi. Entübasyonda başarısızlık nedeni olarak en sık kabul edilen neden uygun pozisyon verememe ve sekresyonların uzaklaştırılmaması olarak bildirildi. Yalnızca bir olgu anatomik anomali nedeniyle laringoskop kullanılarak entübe edilemedi. Laringeal maske kullanılarak entübe edilebildi.

### Tartışma

Doğru ve hızlı yapıldığında morbiditeye neden olmayan, ET entübasyon işlemi güvenilir havayolunu sağlayarak hayat kurtarıcıdır. Her çocuk doktorunun entübasyon becerisi kazanması Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları uzmanlık eğitiminin önemli bir parçasıdır. Entübasyon için gerekli hazırlıkların yapılması, baş ve boyna uygun pozisyon verilmesi, laringoskopun doğru yerleştirilmesi, uygun büyüklükte tüp seçimi, sedasyonun sağlanması ve sekresyonların uzaklaştırılması ardından travmatik olmayan hareketle en kısa sürede tüpün vokal kordlar arasından ilerletilmesi istenilen entübasyon işlemidir (7,8,9). Bahsedilen entübasyon yeteneği, yeterli sayıda girişim denemesi ve doğru eğitim ile kazanılabilir. Entübasyon ve canlandırma ile ilgili olarak ülkemizde ve yurt dışında "Çocuklarda İleri Yaşam Desteği" adı altında 2 günden oluşan kurs programları düzenlenmektedir. Bu kurslarda canlandırma ve entübasyon-

la ilgili temel prensipler hem teorik hem de pratik olarak verilmektedir. Biz Türkiye’de Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları eğitimi alan herkesin bu kursu almasının zorunlu olması gerektiğini düşünüyoruz. Çalışmanın yürütüldüğü dönemde asistanlardan sadece 2’si bu kursu almıştı. Çalışmanın bitiminde kliniğimiz asistanlarının hepsine “Çocuklarda İleri Yaşam Desteği Kursu” verildi ve sonrasında çalışma halen sürdürülmektedir. Kurs sonrası 1 yıl içerisinde entübasyon girişimleriyle ilgili bilgiler toplanmaktadır. Çalışma tamamlanınca kurs öncesi ve sonrası entübasyon başarıları karşılaştırılarak değerlendirilecektir.

Leone TA ve ark.’ları yaptıkları bir çalışmada, 10 yıllık süre içerisinde farklı kıdemdeki asistan ve yenidoğan yandal uzmanlarının yenidoğanlarda yapmış oldukları 9190 entübasyon denemesinin 5051’inde (%55) başarılı olduklarını göstermişlerdir. Bu çalışmada tüm asistanların entübasyon başarıları %45, 1. yıl asistanların %33, 2. ve 3. yıl asistanların %40, yenidoğan yandal uzmanlarının %68 olarak bulmuşlar (10). Yazarlar asistanların 20 ve üzerinde entübasyon denemesinin başarıyı arttırdığını belirtmişlerdir. Bizim çalışmamızda da asistanların entübasyon başarılarının kıdemleri arttıkça arttığını gördük. Ancak 1. yıl asistanlarının entübasyon başarıları %50 idi ve yüksekti. Bunun nedenlerini araştırdığımızda Çocuk Kliniğinde 1. yıl asistanları entübasyon girişimlerini Çocuk Yoğun Bakım rotasyonu yaptıktan ve eğitime başladıktan 6 ay sonra yapmaya başlamalarına bağladık.

Amerikan Kalp Derneği 2000 yılı önerilerinde 8 yaş altı çocuklarda kafalı ETT kullanımını önermemekteydi (8,11). Ancak 2005 yılı önerilerinde kafalı ETT kullanımında sınırlama kaldırılmıştır. Newth CJL ve arkadaşları (12) bir yıllık süre içerisinde entübe ettikleri 597’si 5 yaş altı 860 hastanın 210’unda kafalı ETT kullanmışlardır. Kafalı ve kafasız tüp kullanarak entübe ettikleri hastaları ekstübasyon sonrası dönemde komplikasyonlar açısından değerlendirdiklerinde, iki grup arasında fark olmadığı görülmüştür. Biz de hastaların %16’sında kafalı ETT kullandık ve bu olguların %40’ı 8 yaş altındaydı. Olgulardan birinde yaklaşık 3 aylık entübasyon sürecinde aralıklı olarak kafalı ETT kullanıldı. Ekstübasyon sonrası dönemde 2 ay süren stridoru gelişti ve zaman içinde stridoru solunum sıkıntısına neden olmayacak şekilde geriledi. Bu olguda Kulak Burun Boğaz bölümü uzamış entübasyonun aritenoid kıkırdakta ödeme neden olduğunu belirtti. Bu olguda aile izni alınmadığı için trakeostomi açılmamıştır.

Çocuklarda endotrakeal entübasyon sırasında laringoskopun doğru yerleştirilmesi ve vokal kordların görülmesi esastır. Ancak yeterli sedasyonun sağlanamaması, doğru

baş, boyun pozisyonunun verilememesi ve böylece gerekli hava yolu açıklığının sağlanamaması entübasyon başarısını düşürür (13,14). Böyle durumlarda hastada sedasyon sağlamak amacıyla midazolam, propofol, ketamin ve fentanil kullanılabilir. Bu ilaçlar tek başına veya herhangi biri diğeriyle birlikte uygulanabilir. Bizim bütün hastalarımızda öncelikle midazolam uygulandı, yeterli sedasyon sağlanmadığında ise fentanil veya ketamin eklendi. Az sayıda olguda başarılı entübasyon için veküronyum ile kas paralizisi yapıldı. Çocuklarda entübasyon sırasında sıklıkla olmasa da yeterli havayolu açıklığını sağlamak için kas paralizisi yapılabilir. Kas paralizisi, entübasyonun uzadığı ya da başarılı olmadığı durumlarda ağır morbidite ya da mortalite nedeni olabileceği için entübasyon konusunda tecrübeli kişilerin varlığında kullanılmalıdır.

Çocuklarda çok nadir de olsa zor hava yolu olarak tanımlanan anatomik anomali ve yüz travması sonrasında entübasyon konusunda eğitilmiş ve tecrübeli sağlık görevlilerinin bile başarılı entübasyon yapamadığı durumlarda entübasyon fiber optik bronkoskopi ile yapılabilir ya da laringeal maske ile havayolu açıklığı sağlanabilir. Erişkinlerde zor entübasyon %1-2 oranında görülmesine rağmen çocuklarda sıklığıyla ilgili bir çalışma bulunmamaktadır. Solunum yetmezliği nedeniyle entübasyon endikasyonu konulan olgularımızdan birinde lareksinin önde ve yukarıda olması nedeniyle laringoskop kullanılarak başarılı entübasyon işlemi gerçekleştirilemedi. Bu olgunun havayolu açıklığı ancak laringeal maske aracılığı ile sağlanabildi (15).

Çocuklarda ETT’ün larenkse konulduktan sonra ağız kenarından uzaklığını ETT’ün iç çapın 3 ile çarpılması formülüyle hesaplandığında, tüpün seviyesinin uygun yerde olup olmadığını araştıran çalışmalar bulunmaktadır. Phipps LM ve ark.’larının (16) yapmış olduğu çalışmada 226 entübasyon denemesinin %77’inde ETT seviyesinin uygun yerde, %18’inde karına veya daha aşağı düzeyde ve %5 olguda da yukarıda olduğu bulunmuştur. Bu nedenle formülün güvenilirliğinin tartışılabilirliğini belirtmektedirler. Bizim 110 entübasyon denemesinden %78’inde tüp seviyesinin uygun yerde, %18 olguda olması gereken yerden ileride, %4 olguda ise yukarıda olduğu görülerek, literatürle uyumlu bulunmuştur (6).

Sonuç olarak, kritik hastalarda başarısız ya da uzamış entübasyonun istenmeyen komplikasyonlara neden olabileceği göz önünde bulundurulmalı, en kısa sürede ve doğru şekilde entübasyon işlemi gerçekleştirilmelidir. Endotrakeal entübasyon başarıları bu konuda doğru bir eğitim ve deneyim ile yakından ilişkilidir.



### Kaynaklar

1. Wang HE, Yealy DM. How many attempts are required to accomplish out-of-hospital endotracheal intubation? *Acad Emerg Med.* 2006; 13: 372-7.
2. Asai T, Marfin AG. Ease of insertion of the laryngeal tube during manual-in-line neck stabilisation. *Anaesthesia.* 2004; 59: 1163-6.
3. Lim M, Celaschi DA. Rapid sequence intubation: how do we define success? *Can J Anaesth.* 2004; 51: 858.
4. Antony M. Cuffed versus uncuffed pediatric endotracheal tubes. *Can J Anaesth.* 2006; 53: 106-107.
5. Harrison TH, Thomas SH, Wedel SK. Success rates of pediatric intubation by a non-physician-staffed critical care transport service. *Pediatr Emerg Care.* 2004; 20: 101-7.
6. Simon L, Trifa M. Premedication for tracheal intubation: a prospective survey in 75 neonatal and pediatric intensive care units. *Crit Care Med.* 2004; 32: 565-8.
7. Falck AJ, Escobedo MB, Baillargeon JG et al. Proficiency of pediatric residents in performing neonatal endotracheal intubation. *Pediatrics.* 2003; 112: 1242-7.
8. Zaritsky AL, Nadkarni VM, Hickey RW et al. Airway, ventilation, and management of respiratory distress and failure. In *PALS Provider Manual*, Hazinski MF (editor), American Heart Association, 2002; 81-122.
9. Oglesby AJ, Graham CA, Beard D et al. Paediatric intubation in Scottish emergency departments. *Paediatr Anaesth.* 2003; 13: 589-595.
10. Leone TA, Rich W, Finer NN. Neonatal intubation: success of pediatric trainees. *J Pediatr.* 2005; 146: 638-641.
11. Mathers LH, Frankel LR. Stabilization of the critically ill child. In Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB (editors), 17th edition, Saunders, Pennsylvania, 2004; 279-296.
12. Newth CJL, Rachman B, Patel N et al. The use of cuffed versus uncuffed endotracheal tubes in pediatric intensive care. *J Pediatr.* 2004; 144: 333-337.
13. O'Donnell CPE, Kamlin COF, Davis PG et al. Endotracheal intubation attempts during neonatal resuscitation: success rate, duration, and adverse effects. *Pediatrics* 2006; 117: 16-21.
14. The International Liaison Committee on Resuscitation. The International Liaison Committee on Resuscitation (ILCOR) consensus on science with treatment recommendations for pediatric and neonatal patients: pediatric basic and advanced life support. *Pediatrics* 2006; 117: e955-e978.
15. Kendirli T, İnce E, Kavaz A et al. Difficult intubation of a child through laryngeal mask airway with two tracheal tubes. *Acta Paediatr.* 2006; (in press).
16. Phipps LM, Thomas NJ, Gilmore RK et al. Prospective assessment of guidelines for determining appropriate depth of endotracheal tube placement in children. *Pediatr Crit Care Med.* 2005; 6: 519-522.

# Clinical characteristics, complications and prognosis of seventy-nine measles cases

Yetmişdokuz kızamık olgusunda klinik özellikler, komplikasyonlar ve prognoz

Tuğba Hırfanoğlu<sup>1</sup>, Gönül Tanır<sup>2</sup>, Candemir Karacan<sup>2</sup>, Neşe Göl<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Gazi University Faculty of Medicine, Department of Pediatric Neurology, Ankara  
<sup>2</sup>Dr. Sami Ulus Children's Hospital, Ankara

**Aim:** To investigate the age distribution, clinical presentations, laboratory and radiological findings, complications and prognosis of measles in children.

**Materials and Methods:** The children with the clinical diagnosis of measles which was confirmed by a sensitive enzyme immunoassay for measles IgM antibody were evaluated comprehensively aspect to complication of measles (i.e. pneumonia, otitis media, encephalitis).

**Results:** The ages of the 79 patients with measles ranged from 1 to 180 months. The severity of the disease was significantly correlated with the younger age ( $p<0.001$ ), higher levels of blood neutrophil counts and serum C-Reactive Protein (CRP) ( $p<0.05$ ). The most common complications were pneumonia (75%) and encephalitis (9%). Three (3,8%) patients died due to the complications.

**Conclusion:** It was found that the severity of measles and the rate of complications are high especially in infancy. Secondary bacterial pneumonia is the most common complications and also responsible for the severity of measles. Acute measles encephalitis is not infrequent. Infancy, very severe pneumonia, malnutrition and compromised immunity are the major factors which increase mortality.

Key words: *measles, children, complications*

**Amaç:** Kızamığın çocuklarda yaş dağılımını, klinik ve laboratuvar özelliklerini, radyolojik bulgularını, yan etkilerini ve prognozu değerlendirmek amaçlandı.

**Gereç ve Yöntem:** Klinik olarak kızamık tanısı konulan ve kızamık IgM antikor mikroELISA yöntemi ile de tanısı kesinleşen olgular kızamığın yan etkileri (alt solunum yolu enfeksiyonu, orta kulak iltihabı, ensefalit) açısından ayrıntılı olarak değerlendirildi.

**Bulgular:** Yetmiş dokuz olgunun yaşları 1-180 ay arasında değişmekteydi. Hastalığın şiddeti yaşın küçük olması ( $p<0.001$ ), kan nötrofil sayısındaki ve CRP'deki yükseklik ile ( $p<0.05$ ) ciddi olarak ilişkili bulundu. En sık görülen yan etki pnömoni (%75) ve ensefalit (%9) idi. Üç (%3,8) olgu kızamık yan etkilerinden dolayı kaybedildi.

**Tartışma:** Özellikle bebeklik dönemindeki çocukların, kızamığın şiddeti ve yan etkileri açısından daha duyarlı oldukları saptandı İkincil bakteriyel alt solunum yolu enfeksiyonu oldukça sık ve ayrıca hastalığın ciddiyetinden sorumlu faktör olarak saptandı. Akut kızamık ensefalitinin de düşünüldüğü kadar ender olmadığı görüldü. Bebeklik dönemi, çok ciddi alt solunum yolu, malnütrisyon ve immun baskılanma mortaliteyi artıran büyük risk faktörleri olarak saptandı.

Anahtar sözcükler: *kızamık, çocuk, yan etkiler*

Received: 06.06.2006 • Accepted: 11.09.2006

Corresponding author

Tuğba Lüleci Hırfanoğlu  
Gazi University Faculty of Medicine, Department of Pediatric  
Neurology 06500 Beşevler / Ankara, Turkey.  
Tel : (312) 202 60 45/6044  
GSM : (505) 620 44 21  
Fax : (312) 215 01 43  
E-mail adress : tluleci13@yahoo.com

**M**easles is a highly contagious acute viral illness characterized by a distinct exanthem, pathognomic enanthem, accompanied by the classical triad of cough, coryza and conjunctivitis (1). Measles immunization is highly effective in preventing measles and reduces mortality in immunized children by 40-75% (2). The first measles vaccination is given to infants at 9<sup>th</sup> months according to the Ministry of Health's recommendations in Turkey. Measles related deaths account for about 10% of all deaths in children under the age of 5 years in developing countries (3). Acute measles infection at an early

age is associated with more complications and increased mortality (4). The most important complications of measles which cause morbidity and mortality are bronchopneumonia, otitis media, diarrhea, croup and encephalitis (1, 5, 6). Pneumonia complicates measles as many as 80% of all cases and is responsible for 25 to 100% of measles deaths in developing countries. Measles is responsible for 6 to 21% of all cases of acute lower respiratory infections and 8 to 50% of all pneumonia-associated deaths in developing countries (7). Measles is a severe illness in immuno-compromised patients (8).

In this study we investigated the age distribution, clinical presentations, laboratory and radiological findings, complications and prognosis of measles in patients who were referred to Dr. Sami Ulus Children's Hospital between 1<sup>st</sup> January 2001-31<sup>th</sup> December 2001 during a measles outbreak in Turkey.

### Material and Methods

All followed children in Dr. Sami Ulus Children's Hospital as outpatients or inpatients, who had positive measles IgM antibody, with the clinical diagnosis of measles were enrolled into the study during the year of 2001. Measles was clinically considered as the presence of fever, exanthem and Koplik's spots. All patients, except one, had typical clinical picture of measles.

The demographic characteristics, contact history with the measles patients (within 3 weeks), vaccination status, clinical symptoms and physical findings of the patients were recorded on standart forms.

The pneumonia was diagnosed as a result of tachypnea and abnormal chest X-ray. The patients who had pneumonia complication were graded according to the protocol defined by the World Health Organization (9). The diagnosis of encephalitis was based on the presence of altered degree of consciousness, convulsions and lymphocytic pleocytosis in cerebrospinal fluid (CSF) and / or electroencephalography (EEG) findings (10, 11). Chest radiographies were taken routinely even in the absence of respiratory symptoms. Radiographic interpretations were made by a radiologist.

Vitamin A was given to all patients who had pneumonia at dose of 200.000 IU on consecutive two days.

Blood gases values, hemoglobin (Hb) levels, peripheral blood leukocyte, neutrophil, platelet counts, erythrocyte sedimentation rate (ESR), serum C-Reactive Protein (CRP), aspartate aminotransferase (AST) and alanine aminotransferase (ALT) measures of the patients were recorded.

*Blood Culture:* Blood cultures of the patients were taken at admission. For blood culturing automated system was

used (Organon Tecnica BacT Alert) when the presence of growth is signalled, subculturing is performed to blood agar and EMB agar.

*Measles Antibody Test:* The test is based on the principle of the capture of the immunoglobulins and subsequent identification of those which are specific making use of their ability to bind an antigen conjugated to peroxidase. The capture is performed using monoclonal antibodies bound to solid phase (microtiter wells). The antigen is composed of purified, inactivated measles virus.

Fresh or defrosted serum samples were stored at 2-8 C° for 5 days. Samples were diluted 1/101. Then distribution, incubation, washing, adding immunocomplex, adding substrate and stop solution were made automatically with Labotech automated microELISA system using Biochem Immunosystems Italia S.P.A.

*Statistical Methods:* Statistical analysis was carried out with SPSS Release 10.0.1. Pearson correlation analysis was conducted to determine whether the severity of measles related to age, peripheral blood neutrophil counts, serum CRP levels, ESR's and fever. A logistic regression model was constructed to evaluate the main variables that could explain the severity of illness. The dependent variable was the severity of illness, and the independent variables were patient's age, fever, peripheral blood leukocyte count, neutrophil count, ESR and CRP.

### Results

The ages of the 79 patients with measles ranged from 1 to 180 months with a median of 36 months. Twenty-one patients (26.6%) were 1-9 months old, 14 patients (17.7%) were 10-24 months old, 16 patients (20.2%) were 25-60 months old, 19 patients (24%) were 61-120 months old, 9 patients (11.4%) were 120-180 months old. The age distribution of patients is given in Figure 1. Thirty-nine (49.4%) patients were male.

Measles vaccine history among infants over 9 months (except younger than 9 months) was 46.5%. None of the patients received two doses of measles vaccine.

Forty-five (57%) patients had contact history with an other measles patient. The lowest age of patients was one month of age, had a recent history of her mother's measles.

During the study period, the monthly distribution of measles cases ranged between 0 to 22%. The peak occurrence was from March to July (Figure 2).

The duration of the symptoms ranged from one to 15 days with a median of 5 days. The most frequent symptoms were cough, conjunctivitis and rhinore. The body temperature of the patients ranged from 35.7 C° to 40.0 C° with a median of 37.9 C°. The most frequent clini-

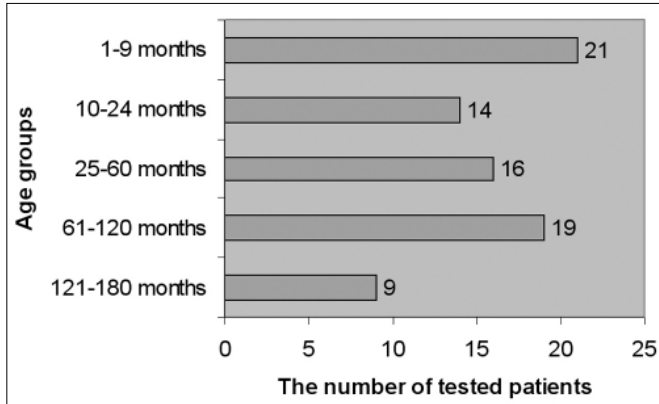


Figure 1. Age distribution of measles cases (n = 79).

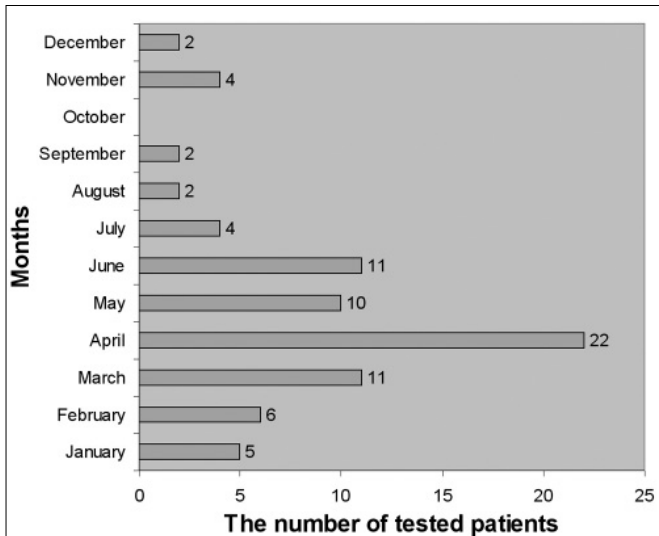


Figure 2. Distribution of patients by month.

cal findings were tachypnea, chest indrawing and cyanosis. The symptoms and clinical findings of the patients are summarized on Table 1.

Complications were detected for 73 (92.4%) patients. The most frequent complication was pneumonia (75%). The proportion of patients with complication except for otitis media was 100% among patients 1-9 months old, 92.8% among patients 10 to 24 months old, 81.2% among patients 25 to 60 months old, 63.1% among patients 61 to 120 months old and 77.8% among patients 121 to 180 months old. Younger patients were more severely ill ( $p = 0.000$ ,  $r = -0.514$ ). The second common complication was encephalitis. All 7 patients had depressed level of consciousness and convulsions. The other presenting finding was nuchal rigidity. Cerebrospinal fluid analysis showed lymphocytic pleocytosis and normal or mildly raised protein levels. Electroencephalography (EEG) showed diffuse slow activity. Only four patients were evaluated with computerized tomography revealing mild cerebral oedema in two of them. All showed good recovery without sequelae.

Table 1. Complications and clinical features in measles

Findings	The number of tested patients (n = 79)	%
<b>Complications</b>		
Pneumonia	59	74.6
Severe pneumonia	12	15.2
Very severe pneumonia	30	38
Otitis media	7	8.9
Encephalitis	7	8.9
<b>Clinical symptoms / findings</b>		
Rhinore	39	49.4
Conjunctivitis	57	72.2
Cough	77	97.5
Diarrhea	19	24.1
Vomiting	26	32.9
Decreased consciousness	10	12.7
Convulsion	7	8.9
Tachypnea	46	58.2
Chest indrawing	41	51.9
Cyanosis	27	34.2
Stridor	2	2.5
Wheezing	6	7.6
Stomatitis	6	7.6

Fifty-nine (74.7%) patients were hospitalized, 20 (25.3%) patients who were diagnosed followed-up as out-patients. Hospitalization period ranged from 3 to 61 days, with a median of 8.5 days. The patient who had been hospitalized for 61 days had Down syndrome and tuberculosis.

Pulmonary infiltrates were present radiographically in 44 (56.8%) patients, 13 patients had multiple radiological findings.

Blood gases analysis were made in 53 (67.1%) patients. The most common abnormality was hypoxemia (56.5%).

The hemoglobin, leukocyte, neutrophil, platelet counts, ESR, CRP, AST and ALT measures of measles patients are summarized on Table 2 and Table 3. There was statistically significant correlation with disease severity and higher leukocyte counts, higher neutrophil counts and higher serum CRP levels ( $p = 0.000$ ,  $p = 0.004$ ,  $p = 0.014$  respectively,  $r = 0.391$ ,  $r = 0.309$ ,  $r = 0.262$  respectively). A logistic regression analysis was done for factors that shown significant correlation with disease severity. It was established that: disease severity =  $1.756 + (-0.01 \times \text{patient's age [months]} + (0.0049 \times \text{CRP}) + (0.000034 \times \text{leukocyte count [}/ \text{mm}^3])$  ( $p = 0.034$ ). There was no patient with clinical hepatitis among patients with increased liver enzymes.

Blood culture was examined in 56 (70.9%) patients and decided as positive in 4 (5.1%) patients: in one patient who had lobar pneumonia *S. pneumoniae*, in two

**Table 2.** Laboratory findings in measles

Finding	Count	Minimum	Maximum	Median
Hemoglobin (g / dl)	79	6.9	16	10.9
Leukocyte / mm <sup>3</sup>	79	2200	46.000	8900
Neutrophil / mm <sup>3</sup>	79	1040	38.640	4650
Platelet / mm <sup>3</sup>	79	1000	768.000	271.000
ESR (mm / hour)	78	5	140	30
CRP (mg / dl)	78	< 3.5	221	25.9
AST (U / L)	61	21	400	51
ALT (U / L)	61	3	206	24

**Table 3.** Laboratory findings in measles

	The number of tested patients	%
Leukocyte / mm <sup>3</sup>		
≤ 5000	19	24
5000-15.000	47	59.5
≥ 15.000	13	16.5
Platelet / mm <sup>3</sup>		
< 100.000	2	2.5
ESR (mm / hour)		
≤ 30	40	51.3
> 30	38	48.7
CRP (mg / dl)		
< 20	33	42.3
20-40	15	19.2
> 40	30	38.5
AST (U / L)		
< 60	43	70.5
> 60	18	29.5
ALT (U / L)		
< 45	47	77
> 45	14	23

patients *S. viridans* and in one patient *S. aureus* are isolated. Respiratory syncytial virus (RSV) and Adenovirus were detected serologically in one patient aged 6 years who developed bronchial hyperreactivity. During the course of measles, suspected pulmonary tuberculosis was diagnosed in 3 patients due to pleural effusion with lymphocytic pleocytosis and intrathoracic lymphadenopathy whose diameter > 10 mm.

Three (3.8%) patients died as a result of measles complications: one child aged 3 years had an underlying malign disorder and postmortem diagnosis of giant cell pneumonia, one child aged 6 months developed very severe pneumonia and respiratory failure, one child aged 6 months who had malnutrition developed very severe pneumonia, pneumothorax and respiratory failure.

## Discussion

In this hospital-based study during a measles outbreak, age distribution showed that 35 (44%) of the cases were infants and the median age was 36 months. Twenty-one of cases were below 9 months of age, the recommended age for measles vaccination in Turkey. More than one-half of the patients had contact history with another measles patient. In developing countries high birth rates and high contact rates combined with early decrease of maternal antibodies result in high incidence of measles, during the first year of life (12, 13, 14). It was demonstrated that the ratio of children with detectable antibodies declined from 61.4 percent at 22-23 weeks of age to 20 percent at 26-27 weeks of age in Turkey (15). Ministry of Health reported a negative measles antibody incidence of 39.5% among subjects who 6 months-1 years old, 47% among 1-5 years old, 7.5% among 6-10 years old and 6% among > 10 years old, from rural and urban areas of three cities from Turkey during 2000-2001 (16). In developing countries where measles incidence is high, infants are at greater risk of being exposed to wild type measles virus shortly after maternal antibodies have waned (4). It has been suggested that, measles infection between 6 and 9 months of age remains a problem in some areas as a result of moderate vaccine coverage with one dose given after 9 months (12).

Measles vaccine coverage among infants over 9 months was 46.5%. It was reported that vaccine effectiveness is expected to be at least 85% when measles vaccine is administered at 9 months of age, but cold chain and other programme failures have reduced effectiveness in rural and urban areas in developing countries (17). Although there was two doses vaccination programme of Ministry of Health more than half of our patients did not receive measles vaccine. Second dose measles vaccination was introduced into the Turkey Expanded Program of Immunization in 1998. Mild illness of the infants may be cause to delay in immunization as wrongly. World Health Organization (WHO) recommends that to use all opportunities to immunize children (17).

Seventy-three (92%) of our patients had complications. We think that this high percentage of complications with measles is due to the referral of complicated cases to our hospital. Dr. Sami Ulus Children's Hospital in Ankara, is a referral center for patients with severe and complicated diseases from Ankara and the complicated cases from the rest of the country may be referred to our unit.

The most common complication was pneumonia (75%). In another hospital-based study during a measles outbreak, measles complications occurred 82% of the children, most being pneumonia (18). A community-based

study during a measles outbreak, among 283 patients measles related complications were reported in total 31.1% cases, diarrhoea in 15.2% and pneumonia in 7.1% (19). In a recent study about measles epidemic in The Netherlands 1999-2000; 16% complication rate was reported among 3292 cases. The most frequent complications in this study were otitis media and pneumonia treated at home (20). In this epidemic, postmeasles pneumonia was reported as 33% (21).

The risk of more severe pneumonia was inversely related to age as reported other studies from developing countries (6, 18, 22). According to Centers for Disease Control (CDC), complications were reported one-third of infected children younger than 5 years of age. Of the 89 measles-related deaths at 1990, 55% occurred in children younger than 5 years old (23).

Measles virus-associated pneumonia can be caused by the measles virus itself, as well as by other viruses and by bacteria (7). Interstitial pneumonitis due to measles virus replication in the lower respiratory tract is common in uncomplicated disease but it is usually clinically insignificant. Our patients had clinically apparent pneumonia with tachypnea (58.2%), chest indrawing (51.9%), cyanosis (34.2%), radiological infiltrates (56.8%) or more than one radiological findings (17%), hypoxemia (56.5%) and respiratory acidosis with or without hypoxemia (9%).

Measles was recognized to cause substantial morbidity and mortality due to secondary infections. Both disruption of mucosal surfaces and the immunosuppression associated with measles virus predispose to secondary infection, which is thought to occur in over half of children with measles associated pneumonia (2, 24, 25). We found that the disease severity was associated with the higher peripheral leukocyte, neutrophil counts and higher serum CRP levels. This finding suggests that disease severity was associated with secondary bacterial infections. However, in our study there were only 5.1% blood culture positivity. It had been reported that similarly, 10 of the 182 (5.5%) measles patients had blood culture positivity. Authors suggested that the widespread practice in Philippines of antibiotic use without prescription contributes to the low yield of blood cultures (7). It is known that persistent fever is an indication of complications at about 5th. day (1). We think that the 5 days of median duration of symptoms at

admission in our study, could be support the presence of secondary bacterial pneumonia most of the cases.

In the study which investigated coinfections with measles-associated pneumonia, in 60 of 182 measles patients another viral pathogen was detected and in 35 cases there were 2 or more. The most common concomitant virus was parainfluenzae virus, followed by adenovirus (7). We did not investigate concomitant viral infection routinely, but one patient with bronchial hyperreactivity as a complication of measles had RSV and adenovirus IgM antibody.

Tuberculosis was also present in three measles patients. Investigators suggested that long-term inhibition of IFN- $\delta$ -driven IL-12 expression may have direct relevance to disease due to *Mycobacterium tuberculosis*, a pathogen classically associated with measles-induced exacerbations (25).

Nine percent of our measles patients presented with acute encephalitis. Acute measles encephalitis, presents as a recrudescence of fever during convalescence from measles, headaches, seizures and change in mental status (26).

It has been reported that hepatitis is an uncommon and ill-defined complication of measles (27). We found that increased hepatic enzymes during course of measles is not rare, but does not a clinical hepatitis and is transient.

We used vitamin A for the complicated measles patients as recommended by WHO (23). But we did not investigate its beneficial effects in this study.

Two of the deaths were due to very severe pneumonia in infants at 6 months of age. One of them was malnourished. Other investigators also demonstrated, the majority of deaths (52.5%) occur among 6-to-12-month old children (4). One of the deaths in our study had also ALL and giant cell pneumonia without rash. Measles is a severe illness in immunocompromised patients and absence of rash is frequent (8, 28, 29). The incidence of measles among children with cancer has been estimated at about 4%, mortality ranging from 29% to 83% (26).

In our study, we found that especially in infancy the severity of measles and the rate of complications are high. Secondary bacterial pneumonia is the most common and also responsible for the severity of measles. Acute measles encephalitis is not infrequent complication. Infancy, very severe pneumonia, malnutrition and compromised immunity are the major factors which increase mortality.

## References

1. Maldonado YA. Rubeola virus (measles and subacute sclerosing panencephalitis). In: Long SS, Pickering LK, Prober LG (eds), Principles and Practice of Pediatric Infectious Diseases. 2<sup>nd</sup> edition. Churchill Livingstone Inc. 2003pp; 1148-1155.
2. Smyth A. Pneumonia due to viral and atypical organisms and their sequelae. Br Med Bull 2002; 61:247-262.
3. Chalmers I. Why we need to know whether prophylactic antibiotics can reduce measles-related morbidity. Pediatrics 2002; 2: 312-315.
4. Hartter HK, Oyedele OI, Dietz K, et al. Placental transfer and decay maternally acquired antimeasles antibodies in Nigerian children. Pediatr Infect Dis J 2000; 19:635-641.
5. Ibrahim SA, Mustafa OM, Mukhtar MM, et al. Measles in suburban Khartoum: an epidemiological and clinical study. Trop Med Int Health 2002; 5:442-449.
6. Marufu T, Siziya S, Tshimanga M, et al. Factors associated with measles complication in Gweru, Zimbabwe. East Afr Med J 2001; 3:135-138.
7. Quiambao BP, Gatchalian SR, Halonen P, et al. Coinfection is common in measles-associated pneumonia. Pediatr Infect Dis J 1998; 17:89-93.
8. Kaplan LJ, Daum RS, Smaron M, et al. Severe measles in immunocompromised patients. J Am Med Assoc 1992; 267:1237-1241.
9. Acute respiratory infections in children: case management in small hospitals in developing countries. Programme for the control of ARI. Geneva: World Health Organization, 1988.
10. Gunaratne PS, Ranjendran T, Tilakaratne S. Neurological complications of measles. Ceylon Med J 2000; 2:48-50.
11. El-Far F, Sztajnbock J, Marotto PC, et al. Meningoencephalitis in the acute phase of measles. Report of 6 cases. Arq Neuropsiquiatr 2000; 58:136-140.
12. Kaninda AV, Legros D, Jatau M, et al. Measles vaccine effectiveness in standard and early immunization strategies, Niger, 1995. Pediatr Infect Dis J 1998; 17:1034-1039.
13. Caceres VM, Strelbel PM. Factors determining prevalence of maternal antibody to measles virus throughout infancy: a review. Clin Infect Dis 2000; 31:110-119.
14. Gans H, Yasukawa L, Rinki M, et al. Immune responses to measles and mumps vaccination of infants at 6,9, and 12 months. J Infect Dis 2001; 184:817-826.
15. Kanra G, Ceyhan M: Elimination of maternal antibodies against measles. Turk J Pediatr 1991; 33:217-220.
16. Epidemiyoloji Ünitesi, Viroloji Laboratuvar Şefliği. Yapılan saha çalışmalarındaki kızamık antikor dağılımları. AER 2002; 1:11.
17. Akramuzzaman SM, Cutts FT, Hossain MJ, et al. Measles vaccine effectiveness and risk factors for measles in Dhaka, Bangladesh. Bull WHO 2002; 80:776-782.
18. Mgone JM, Mgone CS, Duke T, et al. Control measures and the outcome of the measles epidemic of 1999 in the Eastern Highlands Province. P N G Med J 2000; 43:91-97.
19. Thakur JS, Ratho RK, Bhatia SP, et al. Measles outbreak in a Periurban area of Chandigarh: need for improving vaccine coverage and strengthening surveillance. Indian J Pediatr 2002; 69:33-37.
20. Van den Hof S, Conyn-van Spaendonck M, Van Steenberghe JE. Measles epidemic in The Netherlands, 1999–2000. J Infect Dis 2002; 186:1483-1486.
21. Van den Hof S, Smit C, Van Steenberghe JE, et al. Hospitalizations during a measles epidemic in the Netherlands, 1999–2000. Pediatr Infect Dis J 2002; 21:1146-1150.
22. Lertpiriyasuwat C, Kanlayanpotporn J, Deeying J, et al. Measles outbreak in an orphanage, Bangkok, Thailand, September–October 2000. J Med Assoc Thai 2002; 85:653-657.
23. Committee on Infectious Diseases: Vitamin A treatment of measles. Pediatrics 1993; 91:1014-1015.
24. Griffin DE, Ward BJ, Esolen LM. Pathogenesis of measles virus infection: an hypothesis for altered immune responses. J Infect Dis 1994; 170 (Suppl 1):24-31.
25. Atabani SF, Byrnes AA, Jaye A, et al. Natural measles causes prolonged suppression of interleukin–12 production. J Infect Dis 2001; 184:1-9.
26. Mustafa MM, Weitman SD, Winick NJ, et al. Subacute measles encephalitis in the young immunocompromised host: report of two cases diagnosed by polymerase chain reaction and treated with ribavirin and review of the literature. Clin Infect Dis 1993; 16:654-660.
27. Papadopoulou A, Theodoridou M, Syriopoulou V, et al. Hepatitis in children hospitalized with measles: the experience after a Greek epidemic. J Paediatr Child Health 2001; 1:55-57.
28. Okamura A, Itakura O, Yoshiko M, et al. Unusual presentation of measles giant cell pneumonia in a patient with Acquired Immunodeficiency Syndrome. Clin Infect Dis 2001; 32:57-58.
29. Kanra G, Çetin I, Akçören Z, et al. Giant cell pneumonia in a leukemic child in remission: a case report. Turk J Pediatr 2001; 43:338-341.

# Transrektal ultrasonografinin prostat kanseri saptama başarı oranının serum PSA düzeylerine göre değerlendirilmesi

Evaluating the success rate of transrectal ultrasonography according to serum PSA levels

Eriz Özden, Çağatay Göğüş, Orhun Ecemiş, Resul Karaboğa, Kadir Türkölmez, Sadettin Küpeli

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı,  
Ankara

**Amaç:** Prostat kanserine için tarama çalışmalarında en geçerli yöntem serum prostat spesifik antijen (PSA) testidir. Görüntüleme yöntemleri arasında prostat kanseri tanısında en sık kullanılan yöntem transrektal ultrasonografidir (TRUS). Bu çalışmada, TRUS'un prostat kanserini saptama başarısı belirli PSA düzeylerine göre değerlendirildi.

**Hastalar ve Yöntem:** PSA yüksekliği nedeniyle TRUS eşliğinde prostat biyopsisi alınan ve histopatolojik değerlendirmede prostat kanseri saptanan 75 olgunun TRUS bulguları retrospektif olarak incelendi. Olgular serum PSA düzeylerine göre 4.0- 9.9 ng/ml, 10- 19.9 ng/ml ve 20 ng/ml üzeri olmak üzere sınıflandırıldı. TRUS'un bu PSA düzeylerindeki kanser saptama oranları değerlendirildi. TRUS incelemeleri biplan endokaviter prob (6 MHz end-fire sektör- 7 MHz lineer) ile yapıldı.

**Bulgular:** TRUS'un, PSA düzeyi 4.0- 9.9 ng/ml arasındaki kanser saptama oranı %33.33 olup bu oran, PSA düzeyi 10- 19.9 ng/ml arasında %44.44 ve PSA düzeyi 20.0 ve üzerinde ise %80.95'tir. TRUS'un kanser saptama oranı PSA düzeyi 20 ng/ml ve üzerinde olan grupta ilk iki gruba göre belirgin yüksekti (sırasıyla, p=0.001 ve p=0.017).

**Sonuç:** PSA düzeyi yükseldikçe TRUS'un kanser odaklarını saptama başarısı artmaktadır. Bununla birlikte, PSA'sı 20 ng/ml'nin altındaki olgularda sistematik prostat biyopsisi uygulanmalıdır, 20 ng/ml üzerindeki PSA değerlerinde çok sayıda sistematik biyopsi yerine, TRUS'ta izlenen lezyona yönelik biyopsiler tercih edilebilir.

Anahtar sözcükler: **PSA, Prostat Kanseri, TRUS, TRUS eşliğinde Biyopsi**

**Aim:** The most valid method in screening studies for prostate cancer is serum prostate specific antigen (PSA). Transrectal ultrasonography (TRUS) is the most used method in imaging studies for prostate cancer. In this study, the success of TRUS in detecting prostate cancer is assessed according to particular PSA values.

**Patients and Methods:** TRUS findings of 75 cases, in which a TRUS-guided prostate biopsy was performed because of PSA elevation and prostate cancer was detected histopathologically, were evaluated retrospectively. All radiologic evaluations were performed via an endocavitary prob (6Mhz end-fire sector-7Mhz lineer)

**Results:** Cancer detection rate of TRUS in PSA value between 4.0-9.9 ng/ml, 10-19.9 ng/ml and above 20 ng/ml is 33.33%, 44.44% and 80.95% respectively. Cancer detection rate of TRUS in PSA above 20 ng/ml is statistically significantly higher than the first two groups (p=0.001 and p=0.017, respectively).

**Conclusions:** Cancer detection rate of TRUS rises as PSA value increases. Systematic prostate biopsy should be done in cases with a PSA value under 20 ng/ml, whereas biopsy intended for lesions determined in TRUS rather than systematic prostate biopsy could be preferred in cases with a PSA value above 20 ng/ml.

Key words: **PSA, Prostate Cancer, TRUS, TRUS-Guided Biopsy**

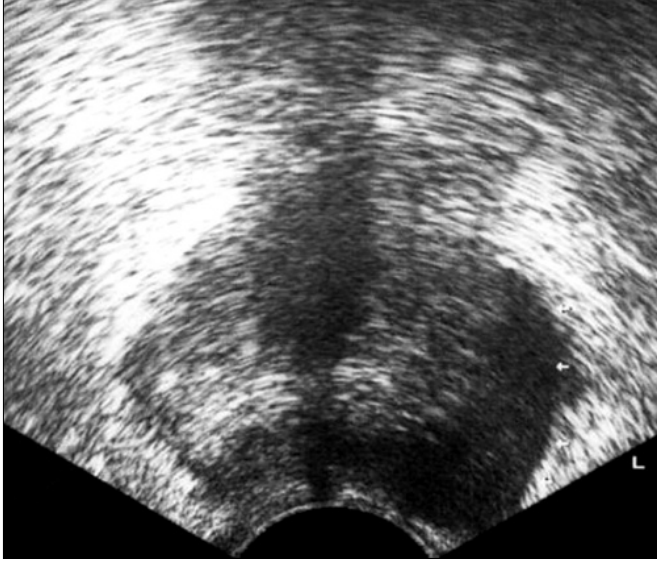
Geliş tarihi: 26.06.2006 • Kabul tarihi: 04.10.2006

Yazışma adresi

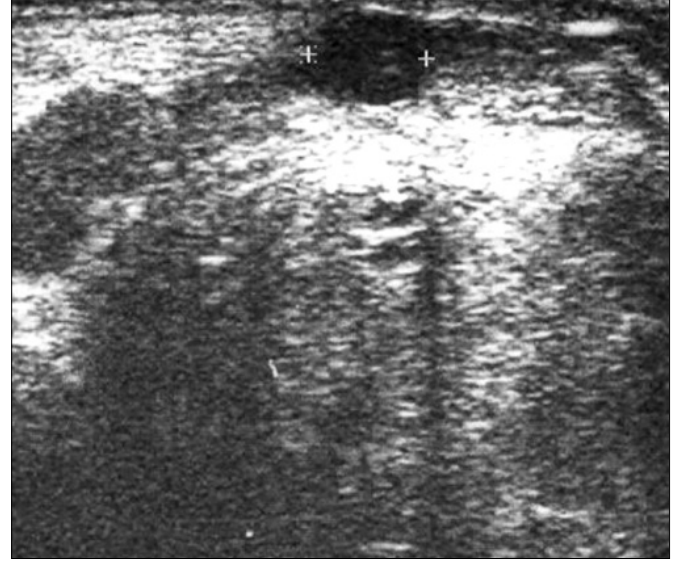
Dr. Eriz Özden  
İbni Sina Hastanesi Üroloji Anabilim Dalı, 06100 Altındağ/Ankara  
Tel : (312) 508 20 81  
E-posta adresi : erizozden@yahoo.com

**P**rostat kanserine yönelik tarama çalışmalarında en geçerli yöntem serum prostat spesifik antijen (PSA) testidir (1). PSA düzeyleri belli sınırların üzerindeki hastalarda prostat kanseri olasılığı artmakla birlikte, kanser dışında birçok faktör de PSA'yı arttırabileceğinden diğer tanısal yöntemlere de gereksinim duyulmaktadır (1). Görüntüleme yöntemleri arasında prostat kanseri tanısında en sık kullanılan yöntem transrektal ultrasonografidir (TRUS).

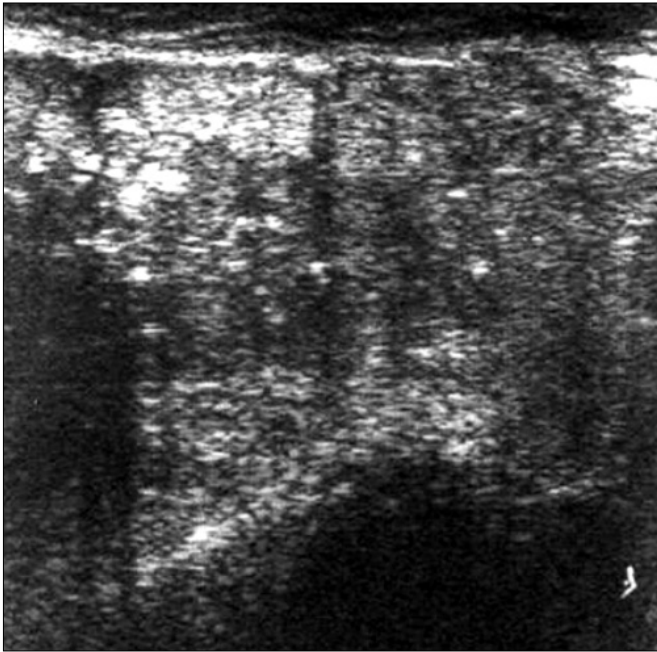




Şekil 1. Periferik zon solda tümüyle hipoekoik izlenmekte (PSA: 6.4 ng/ml).



Şekil 2. Periferik zonda iyi sınırlı nodüler hipoekoik odak (PSA: 10.9 ng/ml).



Şekil 3. Periferik zon tümüyle heterojen ekojenisitide izlenmekte (PSA: 28 ng/ml).

Ancak, TRUS'un prostat kanserini saptamadaki duyarlılık ve özgüllüğü yüksek değildir, bu yüzden yüksek PSA ve patolojik TRUS bulgularına rağmen prostat kanserinin kesin tanısı ancak biyopsiyle konulabilmektedir (2). Bu çalışmada, TRUS'un prostat kanserini saptama başarısı belirli PSA düzeylerine göre değerlendirilmiştir.

### Gereç ve yöntem

PSA yüksekliği nedeniyle TRUS eşliğinde 8-12 kadrant prostat biyopsisi uygulanan olgularda, histopatolojik de-

ğerlendirmede prostat kanseri saptanan 75 olgunun TRUS bulguları retrospektif olarak incelendi. Olgular serum PSA düzeylerine göre 4.0- 9.9 ng/ml, 10- 19.9 ng/ml ve 20 ng/ml üzeri olmak üzere sınıflandırıldı. TRUS'un bu PSA düzeylerindeki kanser saptama oranları değerlendirildi. Yaygın hipoekoik alan (Şekil 1), sınırları belirgin nodüler hipoekoik lezyonlar (Şekil 2) ve heterojen patern (Şekil 3) TRUS (+) bulgu olarak kabul edildi. TRUS (+) odakların bir ya da daha çoğunda histopatolojik olarak kanser saptanması durumunda TRUS başarılı, bu odaklarda histopatolojik olarak kanser saptanmaması ya da kanser odağında TRUS (+) bulgu olmaması durumunda, TRUS başarısız olarak değerlendirildi.

TRUS incelemeleri biplan endokaviter prob (6 MHz end-fire sektör- 7 MHz lineer) ile yapıldı.

### Bulgular

PSA düzeyi 4.0- 9.9 ng/ml (ortalama 6.41 ng/ml) arasındaki 27 olgunun 9'unda TRUS başarılı olup, kanser saptama oranı %33.33' dür. PSA düzeyi 10- 19.9 ng/ml arasındaki (ortalama 13,43 ng/ml) 27 olgunun 12'sinde TRUS başarılı olup, saptama oranı %44.44' dür. PSA düzeyi 20.0 ve üzerindeki (ortalama 40,6 ng/ml) 21 olgunun 17'sinde TRUS başarılı olup, saptama oranı %80.95'tir. TRUS'un kanser saptama oranı PSA düzeyi 20 ve üzerinde olan grupta ilk iki gruba göre belirgin yüksektir ( $p=0.001$  ve  $p=0.017$ ). İlk iki grup arasında anlamlı farklılık yoktur ( $p=0.402$ ).

### Tartışma

PSA, organda sınırlı prostat kanseri tanısına yönelik ilk serum testidir (1). Prostat kanseri açısından kabul edi-

len üst sınır 4.0 ng/ml olmakla birlikte, yeni tanı konulan olguların yaklaşık %20'sinde PSA'nın bu düzeyin altında olduğu belirtilmektedir (1). Keetch ve ark. 4 ng/ml'yi sınır olarak kabul ettikleri çalışmalarında ancak %34 olguda biyopsiyle kanser saptayabilmiştir (3). PSA değerinde yükselmeye neden olan kanser dışında birçok faktör vardır. PSA değerleri rektal tuşe, prostat masajı, sistoskopi, transüretal prostatektomi ve TRUS gibi girişimler sonrası yükselebileceği gibi, prostatitlerde ve benign prostat hiperplazisinde (BPH) de yükselebilir (1,4,5). Artan hasta yaşı ile birlikte de kanser açısından şüpheli kabul edilen sınır PSA değerinin yükselmesi gerektiği bildirilmiştir (6). PSA yüksekliği kanser şüphesi doğurmakta ancak kesin tanı için yeterli olmamaktadır. Bu nedenle ek tanısal parametreler önem kazanmaktadır.

TRUS prostat bezinin görüntülenmesinde kullanılan standart yöntemdir. Hacim ölçümleri ve biyopsi rehberliğinde altın standart olmakla birlikte, prostat kanseri tanısında duyarlılık ve özgüllüğünün düşük olduğu bilinmektedir (2, 7, 8). Prostat kanseri TRUS'da genellikle hipoeoik lezyon görünümü verir ancak bu hipoeojenite spesifik değildir, inflamasyon, atrofi, hiperplazi de benzer görünüme sebep olabilir (2, 9). Ek olarak, periferik zondaki (PZ) kanserlerin yaklaşık %30-50'sinin izoeoik olabileceği ve dolayısıyla TRUS'da izlenemeyeceği bildirilmiştir (10). TRUS'da izlenen hipoeoik lezyonların ise ancak %20'si maligndir (11). Bu sonuçlara göre TRUS'un periferik zondaki hipoeoik odaklarda tanı değeri yüksek değildir ve hipoeoik lezyonların kesin tanısı ancak biyopsi ile mümkün görülmektedir (2, 12).

Yükselen PSA değerleriyle birlikte prostat kanseri oranı da artmaktadır. Scattoni ve ark., 6 kadran + hipoeoik odak biyopsilerinde PSA'sı 4 ng/ml altındaki olgularda %18 kanser saptarken, bu oran 4-10 ng/ml arasında % 42, 10 ng/ml üzerinde %66'ya yükselmiştir (13). Gertsenbluth ve ark. da, PSA'sı 20-30 ng/ml arasındaki olgularda biyopsiyle kanser saptama oranının %84 olduğunu, bu oranın artan PSA düzeyleriyle birlikte yükselerek 50 ng/ml'nin üzerinde %95-100 düzeyine çıktığını göstermişlerdir (14).

#### Kaynaklar

1. Clements R. Prostate specific antigen: an opinion on its value to the radiologist. *Eur Radiol.* 1999;9:529-535.
2. Choyke PL. Imaging of prostate cancer. *Abdom Imaging* 1995;20:505-515.
3. Keetch DW, Catalona WJ, Smith DS. Serial prostatic biopsies in men with persistently elevated serum PSA values. *J Urol.* 1994;151:1571-1574.
4. Lee F, Littrup PJ, Loft-Christensen L et al. Predicted prostate specific antigen results using transrectal ultrasound gland volume. *Cancer* 1992;70:211-220.

Çalışmamızda yükselen PSA değerlerinin TRUS'un kanser saptama oranlarına olan etkisi araştırılmıştır. Sonuçlarımıza göre PSA düzeyi 4.0- 9.9 ng/ml arasındaki kanser saptama oranı %33.33'tür. Bu oran 10- 19.9 ng/ml arasındaki PSA düzeylerinde %44.44'e, 20.0 ve üzerindeki PSA'larda ise %80.95'e çıkmaktadır. Serimizde TRUS'un kanser saptama oranı PSA düzeyi 20 ve üzerindeki grupta ilk iki gruba göre belirgin yüksektir ( $p=0.0-01$  ve  $p=0.017$ ). Kanser odaklarını saptama oranının 20 ng/ml altında literatürden belirgin farklılık göstermediği ve %30-40 dolaylarında olduğu görülmektedir. Ancak, 20 ng/ml'nin üzerindeki PSA değerli olgularda TRUS'da kanser odakları yüksek başarıyla gösterilebilmiştir. PSA ve TRUS sonuçları her ne olursa olsun prostat kanserinin kesin tanısı ancak biyopsi ile konulabilmektedir. Önerilen çeşitli biyopsi protokolleri olmakla birlikte genellikle 8 veya daha fazla parça alınmaktadır (15). Artan parça sayısının hasta rahatsızlığı ve morbiditesini arttırdığını bildiren çalışmalar vardır (16). Çalışmamızda elde ettiğimiz, 20 ng/ml üzerindeki PSA değerlerinde TRUS'un yüksek kanser saptama oranlarına sahip olduğu sonucu, bu gruptaki hastalarda fazla sayıda sistematik biyopsi yerine lezyona yönelik biyopsilerin uygulanabileceğini ve böylece daha az sayıda biyopsiyle kanser tanısının konulabileceğini düşündürmektedir. Ancak, böyle bir sonuca varmak için daha geniş kapsamlı, özgüllük ve pozitif prediktivite değeri gibi kriterlerin lezyon bazında değerlendirildiği, radikal prostatektomi materyalleri ile karşılaştırmalı çalışmalara gereksinim vardır.

Sonuç olarak, PSA düzeyi yükseldikçe TRUS'un kanser odaklarını saptama başarısı artmaktadır. Bununla birlikte, PSA'sı 20 ng/ml'nin altındaki olgularda TRUS'un %40'larında kalan başarı oranları nedeniyle sistematik prostat biyopsisi uygulanmalıdır. 20 ng/ml üzerindeki PSA değerlerinde ise TRUS yüksek saptama oranlarına sahiptir ve daha geniş kapsamlı araştırmalar da desteklerse, bu olgularda çok sayıda sistematik biyopsi yerine, TRUS'ta izlenen lezyona yönelik biyopsiler tercih edilebilir.

5. Benson MC, Whang IS, Pantuck A et al. Prostat specific antigen density: a means of distinguishing benign prostatic hyperplasia and prostate cancer. *J Urol* 1992;147:815-816.
6. Antonio De EP, Crawford ED, Oesterling JE et al. Age and race specific reference ranges for prostate specific antigen from a large community-based study. *Urology* 1996;48:234-239.
7. Prassopoulos P, Charoulakis N, Anezinis P et al. Suprapubic versus transrectal ultrasonography in assessing the volume of the prostate and the transition zone in patient with benign prostatic hyperplasia. *Abd Imag.* 1996; 21: 75-77.

8. Lee F, Torp-Pedersen ST, Siders OB et al. Transrectal ultrasound in the diagnosis and staging of prostatic carcinoma. *Radiology* 1989; 170: 609-615.
9. Hodge KK, McNeal JE, Terris MK et al. Random systematic versus directed ultrasound guided transrectal core biopsies of the prostate. *J Urol* 1989;142:71-74.
10. Terris MK, Freiha FS, McNeal JE et al. Efficacy of transrectal ultrasound for identification of clinically undetected prostate cancer. *J Urol* 1991;146:78-83.
11. Lee F, Torp-Pederson S, Littrup PJ et al. Hypoechoic lesions of the prostate: clinical relevance of tumor size, digital rectal examination and prostate specific antigen. *Radiology* 1989;170:29-32.
12. Rifkin MD, Choi H. Implications of small, peripheral hypoechoic lesions in endorectal US of the prostate. *Radiology* 1988;166: 619-62.
13. Scattoni V, Roscigno M, Raber M et al. Role of ultrasonography-guided prostatic biopsy of hypoechoic areas associated with systematic biopsies in patients with normal and high PSA levels. *Arch Ital Urol Androl.* 2002;74:273-275.
14. Gerstenbluth RE, Seftel AD, Hampel N et al. The accuracy of the increased prostate specific antigen levels (greater than or equal to 20 ng/ml) in predicting prostate cancer: is biopsy always required? *J Urol* 2002;168:1990-1993.
15. Chen ME, Troncoso P, Tang K, et al. Comparison of prostate biopsy schemes by computer simulation. *Urology* 1999;53: 951-960.
16. Irani J, Fournier F, Bon D et al. Patient tolerance of transrectal ultrasound-guided biopsy of the prostate. *Br J Urol* 1997; 79: 608-610.

# Dyke-Davidoff-Masson Sendrom'lu bir çocuk

*Dyke-Davidoff-Masson Syndrome in a child*

Sema Yıldız, Özlem Türksoy, Deniz Cılız, Bülent Sakman, Enis Yüksel

Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi,  
1. Radyoloji Kliniği, Ankara

Dyke-Davidoff-Masson Sendrom'u (DDMS), ilk olarak Dyke ve arkadaşları tarafından bildirilmiş serebral hemiatrofi, kontralateral hemiparezi ve epilepsi ile karakterize klinik bir antitedir. İlk kez 1933 yılında tanımlanan hastalık, konjenital ve kazanılmış birçok nedene bağlı olarak ortaya çıkabilmektedir. Bu olgu bildirisinde, 10 yaşında, 8 yıl önce bir kez febril konvülsiyon atağı geçirmiş DDMS'lu kız çocuğu tartışılmıştır.

Anahtar sözcükler: **Dyke-Davidoff-Masson Sendromu, epilepsi**

Dyke-Davidoff-Masson Syndrome, is a clinical entity with features of cerebral hemiatrophy, contralateral hemiparesia and epilepsy. The syndrome was first described in 1933, and both congenital and acquired factors are involved in the etiology. In this case report, we discussed a 10-year-old female patient with DDMS who had experienced an attack of febrile convulsion 8 years ago.

Key words: **Dyke-Davidoff-Masson Syndrome, epilepsy**

**D**yke-Davidoff-Masson Sendromu (DDMS), serebral hemiatrofi, kontralateral hemiparezi ve epilepsi ile karakterize klinik bir antitedir (1). Sendromun doğumsal defektlerin eşlik ettiği konjenital tipi ve travma, enfeksiyon veya intrakranial kanamaya sekonder gelişen edinsel tipi mevcuttur. Biz bu olgu bildirisinde klinik ve görüntüleme yöntemleri ile konjenital ve edinsel DDMS ayrımı yapılamayan bir olguyu sunmayı amaçladık.

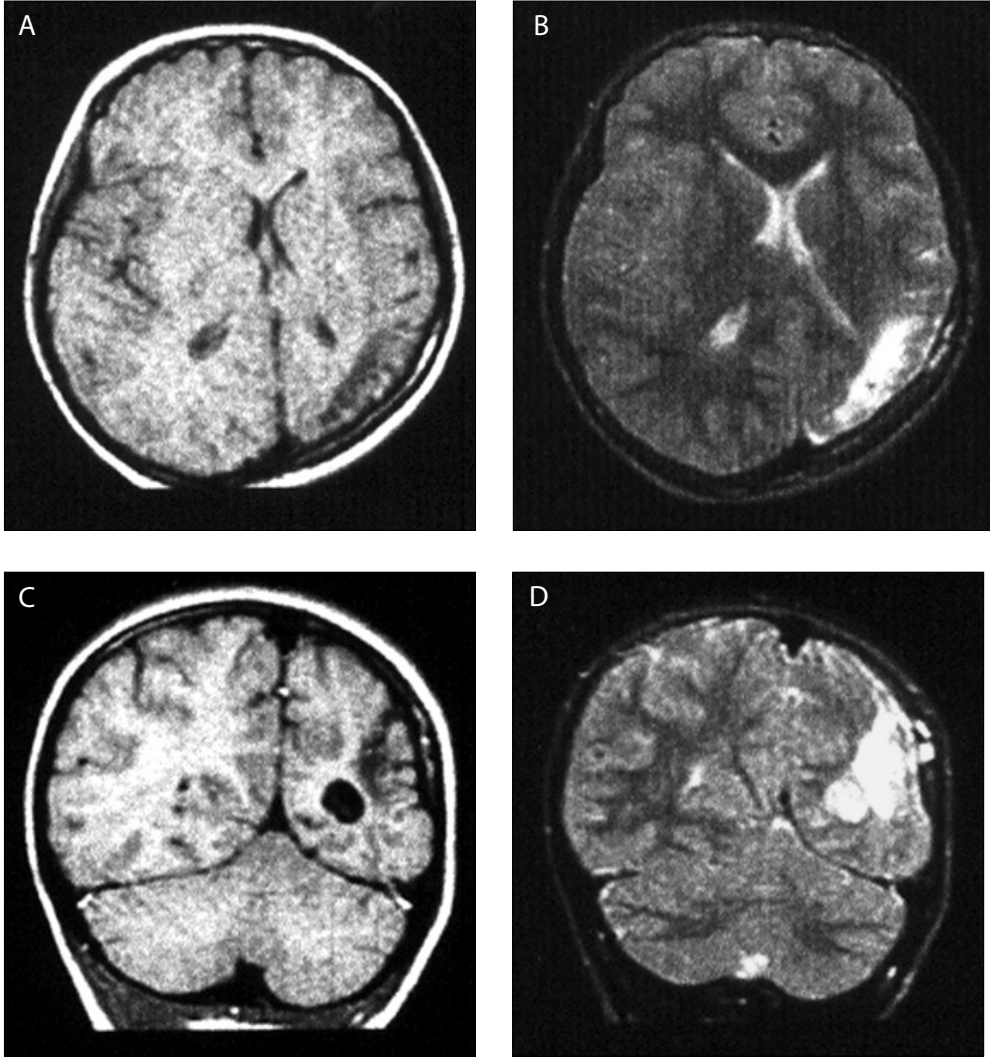
## Olgu sunumu

10 yaşındaki kız hasta son 6 aydır devam eden, 1-2 hafta ara ile olan yaklaşık 5-6 dakika süren yüzünü sağ sola çevirme, çevreye anlamsız bakma, ellerini sürekli ovuşturma ve aynı sözcükleri tekrarlama şikayetleri ile hastanemize başvurdu. Hastanın zamanında sezaryen ile 1.9 kg doğduğu ve doğumda herhangi bir sorun olmadığı öğrenildi. Hastanın öyküsünde 2 yaşına kadar yüksek ateş ile birlikte 4-5 defa konvüzyon geçirmiş olduğu ve medikal tedavi sonrasında tekrarlamadığı anlaşılmıştır. Dört yaşında yüksekten düşme sonrasında çekilen kranial bilgisayarlı beyin tomografisinde (BT) patoloji saptanmamış. Aile öyküsünde belirgin bir özellik tariflemeyen hastanın fizik incelemesinde; genel durumu iyi, bilinci açık, koopere, orofarenks ve tonsiller normal, pupiller izokorik, derin tendon refleksleri normoaktif, herhangi bir motor defisiti yok, göz dibi bulguları bilateral normal, taban cildi refleksi yanıtı bilateral fleksiyon, serebellar testler normal olarak değerlendirildi. Mental motor gelişimi normal olan hastanın zihinsel becerilerinin iyi olduğu ancak matematik dersinde yaşlarına göre başarısının daha düşük olduğu öğrenildi. Hastaya yapılan laboratuvar testleri sonucunda; Hb: 11.7g/dl, plt: 262.000/mm<sup>3</sup>, BK: 6.700/mm<sup>3</sup>, biyokimya tetki-

Geliş tarihi: 31.08.2005 • Kabul tarihi: 05.06.2006

İletişim adresi

Sema Yıldız  
Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi,  
Radyodiagnostik Kliniği, Ankara  
Tel : +90 (505) 327 42 71  
E-posta adresi : drsemayildiz@yahoo.com



**Şekil 1.** T1A aksiyel (A), koronal (C), T2A aksiyel (B), koronal (D). Sol serebral hemisfer volümün sağa göre belirgin az ve sol oksipitalde T1A ve T2A serilerde BOS ile izointens, çevresel gliotik alanın eşlik ettiği fokal ensefalomalazik alan. Sol lateral ventrikül atrium ve korpus posteriorunda ensefalomalazik alana çekinti ve fokal dilatasyon. Solda paryetooksipitalde tabula mesafesi sağa göre minimal kalın izlenmekte.

ki, tiroid fonksiyon testleri normal idi ve viral serolojisinde pozitif bulgusu yok idi. Yapılan iki saatlik EEG sonucunda belirgin patolojik bulgu saptanmadı. Hastaya yapılan kranial Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG)'de T1 ve T2 ağırlıklı spin eko sekanslar kullanılarak aksiyel, koronal ve sagittal düzlemlerde, 0,5T (General Electric,USA) gücünde sistem kullanıldı. Sonuçta; sol serebral hemisfer volümün sağa göre belirgin az ve sol oksipitalde mediolateral oksipitotemporal, angüler ve supramarginal girus ve komşu subkortikal alanda T1A ve T2A serilerde beyin omurilik sıvısı ile izointens, çevresel gliotik alanın eşlik ettiği fokal ensefalomalazik alan mevcuttu. Sol lateral ventrikül atrium ve korpus posteriorunda da ensefalomalazik alana çekinti ve fokal dilatasyon izlenmekte idi. Solda paryetooksipitalde tabula mesafesi sağa göre minimal kalın izlenmekteydi (Şekil 1). Hastanın bulguları Dyke-Davidoff-Masson sendromu ile uyumlu idi. Hastanın basit parsiyel nöbet geçirmekte olduğu düşünülerek Oxkarbazepin 300mgx2 P.O. başlandı. Ancak bu tedaviye olumlu yanıt vermeyen

hastaya Sodyum Valproat 500mgx2 P.O. ve primidon 25-0mgx4 başlandı. Halen mevcut birleşim tedavisi ile hastanın epileptik nöbetleri baskılanmış durumdadır.

### Tartışma

DDMS, ilk kez Dyke ve arkadaşları tarafından 1933'de bildirilmiş bir kranial malformasyondur. Major bulguları; unilateral serebral atrofi, kontrateral hemiparezi ve epilepsidir. Atrofik tarafta kalvaryum kalınlığında artma, paranasal ve petromastoid sinüslerde genişleme de eşlik edebilir (1). DDMS, kalvaryum matürasyonun henüz tamamlanmadığı intrauterin hayatta veya yaşamın ilk 3 senesinde meydana gelen beyin hasarlanması sonucunda ortaya çıktığı bildirilmiştir (2). DDMS kazanılmış ya da konjenital birçok nedene bağlı gelişebilir. Konjenital nedenler arasında; intrauterin beyin hasarına neden olan unilateral vasküler nedenler, mezensefalon hipoplazisi ya da Wallerian dejenerasyonu sayılabilir. Stred ve arkadaşları (3), intrauterin midarküs aort koarktasyonuna bağlı serebral kan akımı

azalmasına sekonder gelişen DDMS vakası bildirmişlerdir. Konjenital nedenlere bağlı DDMS hastalarında semptomlar perinatal ya da bebeklik döneminde ortaya çıkabilir (4). Olgunun öyküsünde iki yaşına kadar geçirdiği belirtilen febril konvülsiyon atakları mevcuttur. Ancak o dönemde konvülsiyonların ayırıcı tanısının yapıp yapılmadığı, ileri görüntüleme yöntemleriyle organik nedenlerin araştırılıp araştırılmadığı hakkında detaylı veri yoktur. Kazanılmış DDMS'de ise travma, enfeksiyon, doğum sırasında ya da çocuklukta meydana gelen intraserebral hemoraji nedenler arasında sayılabilir (4). Olgunun, dört yaşında geçirmiş olduğu travma öyküsünün ardından BT ile değerlendirmesi yapılmış ancak kontrol BT yapılmamış ve organik lezyon yönünden ileri görüntüleme ile ekarte edilmemiştir. Kazanılmış DDMS'de ise klinik tablonun ortaya çıkması etyolojik faktörün zamanına ve niteliğine göre ileri çocukluk ya da ergenlik dönemine kadar uzayabilir (5). Bizim hastamızda da semptomlar 10 yaşında belirginleşmiştir.

Hastalığın sebeplerinin çeşitli olması kranial BT ve MRG'deki görüntüleme bulgularında da çeşitliliğine neden olur. Atrofik tarafta kalvaryum kalınlığında artma, paranasal sinüslerde genişleme bize beyin hasarının 2 yaşından önce geliştiği düşündürür (6). Dix ve arkadaşları (7)

serebral hemiatrofiye paryetookspital loblarda derin beyaz cevherde T2 ağırlıklı sekanslarda yüksek sinyal alanların olabileceğini bildirmiş olup, olgumuzda da sol paryetookspitalde benzer sinyal özelliğinde alanlar mevcuttu. Lee ve arkadaşları (8) tarafından bunun iskemiye sekonder demyelinizasyon değişikliklerinin sonucu ortaya çıktığı düşünülmüştür.

Olgumuzda bebeklik çağında ortaya çıkan tedavi sonrası gerileyen ve 10 yaşında tekrarlayan semptomlar mevcuttur. Organik kranial patolojiyi telkin eden MRG bulguları ve tedavi ile düzelen bebeklik dönemi semptomları etyolojide konjenital nedenleri düşündürürken, travma öyküsü ve semptomların geç ortaya çıkması, çocukluk çağı febril konvülsiyonu ile birlikte, edinsel faktörleri düşündürmektedir. Febril konvülsiyonun farklı mekanizmalarla organik beyin hasarına ve DDMS'ye yol açabileceğini bu vakadan çıkarım yaparak söylemek uygun değildir. Bu konuda prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

Sonuç olarak hayatın farklı iki evresinde semptomatik olan, geç dönemde DDMS tanısı konan bu vaka, sendromun tanısı ve takibi için hala geniş serilere ihtiyaç olduğunu ortaya koymaktadır.

#### Kaynaklar

1. Dyke CG, Davidoff LM, Masson CB. Cerebral hemiatrophy with homolateral hypertrophy of the skull and sinuses. *Surg Gyn Obstet* 1933; 57:588-600.
2. Solomon GE, Hilal SK, Gold AP, et al. Natural history of acute hemiplegia of childhood. *Brain* 1970; 93:107-120.
3. Stred SE, Byrum CJ, Bove EL, Oliphant M. Coarctation of the mid-aortic arch presenting with monoparesis. *Ann Thorac Surg* 1986; 42:210-212.
4. Aguiar PH, Liu CW, Leitao H, Issa F et al. MR and CT imaging in the Dyke-Davidoff-Masson syndrome. Report of the cases and contribution to pathogenesis and differential diagnosis. *Arq Neurosiquiatr* 1998; 56:803-807.
5. Narayan AP, Piyaush B, Vilas, Amit D. Dyke-Davidoff-Masson Syndrome. *Indian Journal of Pediatrics* 2004;71:943.
6. Zilka A. CT of cerebral hemiatrophy. *Am J Roentgenol* 1980; 135:259-262.
7. Dix JE, Cail WS. Cerebral hemiatrophy: classification on the basis of MR imaging of mesial temporal sclerosis and childhood febrile seizures. *Radiology* 1997; 203:269-274.
8. Lee BC, Lipper E, Nass R et al. MRI of the central nervous system in neonates and young children. *AJNR* 1986;7:605-616.

# Hereditör çok odaklı egzozitozis

Hereditary multiple exostoses

Şenay Savaş Erdeve, Yıldız Dallar, Sinan Aslan

S.B. Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği, Ankara

Hereditör çok odaklı egzozitozis (HME) polioyotik periferiyal osteokondrom oluşumuna yol açan otozomal dominant kalıtılan bir hastalıktır. Osteokondromlar öncelikli olarak alt ekstremitelerde (kalça, diz, bacak), humerus ve ön kolda görülür. Bu osteokondromlar büyümede geriliğe, ağrılı lokal semptomlara, damar, tendon, sinir basılarına, eklem hareketlerinde kısıtlılığa ve nörolojik bulgulara neden olabilir. Burada HME tanılı bir olgu sunulmuş ve literatür eşliğinde tartışılmıştır.

Anahtar sözcükler: **Hereditör çok odaklı egzozitoz, osteokondrom, boy kısalığı, çocuk**

Hereditary multiple exostoses (HME) is an autosomal dominant disorder leading to polyostotic periphyseal osteochondroma formation. Osteochondromas are preferentially located in the lower extremity (hip, knee and lower leg), humerus, and forearm. These osteochondromas can cause growth disturbances, painful local symptoms, impingement of osteochondromas on vessels, nerves and tendons, restriction of joint motion, and neurologic compromise. A case with diagnosis of HME is presented and discussed with literature.

Key words: **Hereditary multiple exostoses, osteochondroma, short stature, child**

**H**ereditör çok odaklı egzozitoz (HME) çok sayıda osteokondromların varlığı ile karakterize, otozomal dominant geçiş gösteren ve farklı fenotiplerle karşımıza çıkabilen bir hastalıktır. İnsidansı 1/50.000'dir. Klinik olarak asıl yakınma eklem yakınında tek veya çok sayıda sert, ağrısız kitlelerin varlığıdır (1). Temel defekt bozulmuş encondral kemik oluşumu ve encondral kemikleşmenin olduğu jukstaepifizyal bölgelerde çok sayıda benign kemik aşırı büyümesinin (egzozitoz veya osteokondrom) oluşumudur (2). Bu makalede HME tanısı konulan bir olgu ender görülmesi nedeniyle sunulmuş ve bu bulguların büyüme boyunca uzun süreli takiplerinin gerekliliği vurgulanmak istenmiştir.

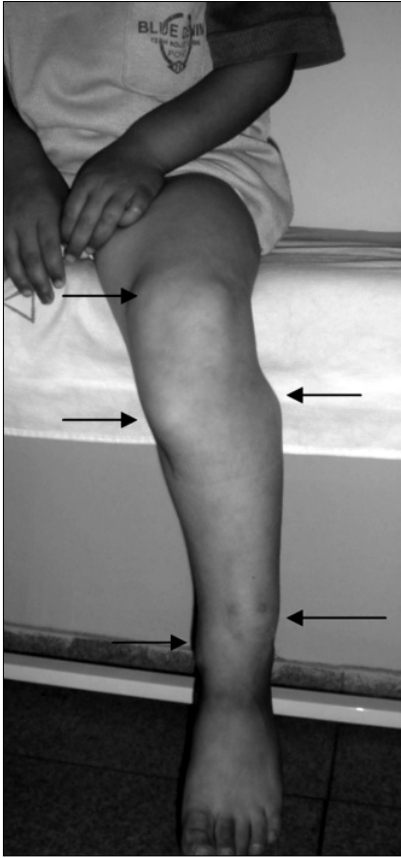
## Olgu sunumu

Yedi yaşında erkek hasta, üç yıldır vücudunun değişik bölgelerinde olan şişlik yakınmasıyla başvurdu. Öyküsünde, bu lezyonların yaklaşık üç yıldır olduğu ve herhangi bir soruna neden olmadığı öğrenildi. Fizik muayenesinde vücut ağırlığı 19.5 kg (3-10 persentil), boyu 106 cm (<3 persentil), boy SDS -3.5 idi. Vücudunun çeşitli yerlerinde sayısı onikiyi bulan, boyutları en küçüğü 1X1 cm ile en büyüğü 4X3 cm arasında değişen, sert, hareketsiz, basmakla ağrılı kitleler saptandı (Şekil 1). Diğer sistem bulguları normaldi. Tam kan sayımında hemoglobün 13 g/dL, lökosit 8100/mm<sup>3</sup>, trombosit 398 000/mm<sup>3</sup> idi. Sedimentasyon 18 mm/h idi. Biyokimyasal değerleri normal sınırlardaydı. Radyolojik incelemede sağ humerus proksimalinde, sol skapulanın medialinde, sol femur orta ve distal kesiminde, sağ

Geliş tarihi: 23.03.2006 • Kabul tarihi: 31.07.2006

İletişim adresi

Şenay Savaş Erdeve  
S.B. Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği, Ulucanlar, Ankara  
Tel : +90 (532) 684 40 68  
E-posta adresi : senaysavas@yahoo.com



**Şekil 1.** HME'li olgunun bacağına osteokondrom oluşumuna bağlı şişlikler görülmektedir.



**Şekil 2.** Tibia üst ucunda var olan saplı bir osteokondromun radyolojik görünümü izlenmektedir.

femur distalinde, sağ fibula proksimalinde, sağ tibia proksimal ve distal kesiminde, sol tibia ve fibula proksimal ve distal kesiminde ekzositozlar saptandı (Şekil 2) ve hastaya HME tanısı kondu. Eksizyonel biyopsi sonucu osteokartilajinöz egzositoz ile uyumluydu.

### Tartışma

HME multipl benign kartilaj kaplı tümörlerin (osteokondrom veya egzositoz) varlığı ile karakterizedir. Otozomal dominant olarak kalıtılır. Kızlarda inkomplet penetrans olabilir (3).

HME geleneksel olarak bir iskelet displazisi olarak tanımlanırken, EXT ailesi tümör supressör genlerin tanımlanmasıyla HME'i ailevi geçişli neoplastik bir hastalık olarak sınıflandırmak daha uygun olmuştur (4). Genetik olarak heterojen bir hastalıktır. Kromozom 8q23-q24'de EXT 1, kromozom 11p11-p12'de EXT2, kromozom 19'un kısa kolu üzerinde EXT3 olmak üzere 3 lokus tanımlanmıştır. EXT1 ve EXT2, HME'li ailelerde iki major hastalık lokusu iken, EXT3, minör bir hastalık lokusudur (5,6). EXT1 ve EXT2'deki mutasyonların çoğu EXT proteinlerinin erken sonlanmasına neden olur. Hastaların izleminde üç ek lokus (EXTL1, EXTL2, EXTL3) daha belirlenmiş ve kromozom 1 ve 8'de haritalanmıştır (7). Farklı populasyonlarda hastalığın genetik spektrumu farklı olup, ailelerde yapılan mu-

tasyon analizi genetik danışmaya ve prenatal tanıya imkan tanımaktadır (8).

HME'de çeşitli mutasyonlar tanımlanmasına karşın intrafamilial ve interfamilial klinik değişkenliğin nedeni tam açıklık kazanmamıştır (9,10). EXT1 mutasyonuna sahip grupta hastalığın daha ciddi seyrettiği, çok sayıda egzositozların görüldüğü, kısa boy ve vertebral lokalizasyonun daha sık olduğu ve egzositozlarda kondrosarkoma dejenerasyonunun daha sık görüldüğü belirtilmiştir. Hastalık ciddiyetinin ebeveynlerde hafif fenotipten (1,2 egzositozun görüldüğü), çocuklarda ciddi forma (17-30 egzositoz) kadar değişebildiği tanımlanmıştır. Düzenleyici genlerdeki polimorfizm veya mutasyonlar hastalık fenotipini belirliyor olabilir denilmektedir (11). Hastalığın penetransı %96-100 olarak bildirilmektedir (9,12). Hastamızın bulguları değerlendirildiğinde çok sayıda osteokondrom oluşumunun varlığı, boy kısalığının gelişmiş olması hastalığın ciddi formda olduğunun kanıtıydı. Ailesinde yaptığımız taramada anne babasında klinik önemi olmayan küçük boyutta 1,2 adet osteokondrom varlığını saptamamız ve bu zamana kadar bu bulguların tespit edilmemiş olması hastalığın ebeveynlerde hafif formda olduğunun kanıtıydı.

Osteokondromlar kartilaj kaplı egzositozlardır ve sık görülen pediatrik tümörlerdir. Bu lezyonlar genellikle do-



ğumda yoktur, 2-10 yaşlar arasında klinik ve radyolojik olarak belirgin hale gelir (13). Osteokondromlar büyüme süreci boyunca büyür, fakat komplike olmayan lezyonlar genellikle büyüme plağının kapanmasından sonra büyüme göstermez (2). Dağılım genelde bilateraldir, ancak bazı otörler tarafından unilateral dağılımın hakimiyeti tanımlanmıştır (14). Osteokondromlar kafa kemikleri hariç hemen hemen her kemikte bulunabilir (3). En sık yerleşim yerleri; dizler, humerus, kalça, skapula, kostalar, el bileği, ayak bileği, dirsek, eller, ayaklar ve pelvistir (15). Egzozitozların sayısı hastadan hastaya hatta aynı aile üyelerinde bile değişir (2). Sayıları birkaç tane olabileceği gibi binlerce de olabilir (13). Hastamızda bilateral yerleşimli sayısı onikiyi bulan osteokondrom oluşumu vardı.

Morfolojik olarak osteokondromlar sapsız, saplı veya kalsifiye olabilir (16). Egzozitozlar benign lezyonlar olmasına rağmen sık olarak ilerleyici iskelet deformitesiyle bağlantılıdır ve klinik semptomlara neden olabilirler. Osteokondromların büyümesi perikondrium çevresinde defekte yol açar. Bu Ranvier çemberi olarak bilinir ve epifizyal plağı kaplar. Bu perikondrial defekt kartilajın laterale büyümesine izin verir ve büyüme plağına 90° açıyla osteokondromun tipik görünümü oluşur (17). Sunulan olguda da osteokondromun tipik görünümü oluşmuştu (Şekil 2). Bu osteokondromlar büyümede geriliğe, ağırlı lokal semptomlara, damar, tendon, sinir basılarına, eklem hareketlerinde kısıtlılığa ve nörolojik bulgulara neden olabilir. Diz ve ayak bileğinde valgus deformitesi, pektoral ve pelvik kuşakta asimetri, el bileğinde ulnar deviasyonla radiusun eğrilmesi, radiokapitellar eklemde subluksasyonu oluşabilir (2,5). Hastamızda bu bulgular oluşmamıştı.

#### Kaynaklar

1. Wuyts W, Van Hul W, De Boule K et al. Mutations in the EXT1 and EXT2 genes in hereditary multiple exostoses. *Am J Hum Genet* 1998; 62:346-354.
2. Vanhoenacker FM, Van Hul W, Wuyts W et al. Hereditary multiple exostoses: from genetics to clinical syndrome and complications. *Eur J Radiol* 2001; 40:208-217.
3. Murphey MD, Choi JJ, Kransdorf MJ et al. Imaging of osteochondroma: variants and complications with radiologic-pathologic correlation. *Radiographics* 2000; 20:1407-1434.
4. Porter DE, Emerton ME, Villanueva-Lopez F et al. Clinical and radiographic analysis of osteochondromas and growth disturbance in hereditary multiple exostoses. *J Pediatr Orthop* 2000; 20:246-250.
5. Carroll KL, Yandow SM, Ward K et al. Clinical correlation to genetic variations of hereditary multiple exostoses. *J Pediatr Orthop* 1999; 19:785-791.
6. Legeai-Mallet L, Margaritte-Jeannin P, Lemdani M et al. An extension of the admixture test for the study of genetic heterogeneity in hereditary multiple exostoses. *Hum Genet* 1997; 99: 298-302.

Osteokondromlar direk dıştan basya bağlı bitişik kemiği deforme edebilir ve bu özellikle bacak ve önkol gibi çift kemik bulunan bölümlerde daha belirgindir (16). Osteokondromda kırık olabilir, bu özellikle büyük saplı osteokondromların tabanında oluşur ve distal femur gibi travmaya açık bölgelerde görülür (17). Bursa oluşumu bir başka görece sık komplikasyondur. Malign transformasyon osteokondromların en korkulan komplikasyonudur. Bu komplikasyon için %3-5 gibi düşük prevalans ileri sürülmektedir (18). Kromozom 8 ve 11'de heterozigositinin kaybı malign dönüşümle bağlantılı iken, kromozom 19 için bu fenomen tanımlanmamıştır (19). Karşılaşılan en sık tümör kondrosarkomdur ancak nadir olarak osteosarkom bildirilmiştir (20). Klinik olarak lokal ağrı veya iskelet olgunlaşması sonrası lezyonda büyüme malign değişim olasılığını akla getirmelidir. Pelvis, kalça ve omuz gibi merkezde yerleşen osteokondromlar malign değişime çok daha fazla eğilimlidir. HME'da malign dönüşüm için ortalama yaş 25-30'dur. Yirmi yaş öncesi malign dönüşüm nadirdir (2).

HME'de büyüme geriliği iskelet displazisinden daha ziyade, genişlemiş osteokondromların lokal etkilerine bağlıdır. Osteokondromların hacmi ve görece kemik uzunluğu arasında ters bir ilişki bulunmuştur (4). Hastamızda da belirgin boy kısalığı gelişmişti.

Konvansiyonel radyografi tanıyı doğrulamak ve hastalığın düzey ve gelişimini belirlemek için yeterli olmasına rağmen, semptomatik lezyonları ve komplikasyonları belirlemek için seçilecek görüntüleme yöntemi MRI'dir (2). Hastamızda tanı radyografi ile konuldu ve semptomatik lezyonları olmadığı için MRI görüntülemesi gerekli görülmedi.

7. Van Hul W, Wuyts W, Hendrickx J et al. Identification of the third EXT-like gene (EXTL 3) belonging to the EXT gene family. *Genomics* 1998; 47:230-237.
8. Chen WC, Chi CH, Chuang CC et al. Three novel EXT1 and EXT2 gene mutations in Taiwanese patients with multiple exostoses. *J Formos Med Assoc* 2006; 105:434-437.
9. Wicklund LC, Pauli RM, Johnston D et al. Natural history study of hereditary multiple exostoses. *Am J Med Genet* 1995; 55:43-46.
10. Wuyts W, Van Hul W. Molecular basis of multiple exostoses: mutations in the EXT1 and EXT2 genes. *Hum Mutat* 2000; 15:220-227.
11. Francannet C, Cohen-Tanugi A, Le Merrer M et al. Genotype-phenotype correlation in hereditary multiple exostoses. *J Med Genet* 2001; 38:430-434.
12. Schmale GA, Conrad EU 3rd, Raskind WH. The natural history of hereditary multiple exostoses. *J Bone Joint Surg Am* 1994; 76: 986-992.
13. Greenfield GB. Hereditary multiple exostoses (diaphyseal aclasis). In: Greenfield GB, editor. *Radiology of bone diseases*. Philadelphia: Lippincott, 1990: 672-678.

14. Legeai-Mallet L, Munnich A, Maroteaux P et al. Incomplete penetrance and expressivity skewing in hereditary multiple exostoses. *Clin Genet* 1997; 52:12-16.
15. Shapiro F, Simon S, Glimcher MJ. Hereditary multiple exostoses. Anthropometric, roentgenographic, and clinical aspects. *J Bone Jt Surg Am* 1979; 61:815-824.
16. Mehta M, White LM, Knapp T et al. MR imaging of symptomatic osteochondroma with pathological correlation. *Skeletal Radiol* 1998; 27:427-433.
17. Karasick D, Schweitzer ME, Eschelman DJ. Symptomatic osteochondromas: imaging features. *Am J Roentgenol* 1997; 168:1507-1512.
18. Bell RS. Musculoskeletal images. Malignant transformation in familial osteochondromatosis. *Can J Surg* 1999; 42:8.
19. Hecht JT, Hogue D, Strong LC et al. Hereditary multiple exostoses and chondrosarcoma: linkage to chromosome 11 and loss of heterozygosity for EXT-linked markers on chromosomes 11 and 8. *Am J Hum Genet* 1995; 56:1125-1131.
20. Tsuchiya H, Morikawa S, Tomita K. Osteosarcoma arising from a multiple cartilaginous exostoses: a case report. *Jpn J Clin Oncol* 1990; 20:296-298.

# Miyokard perfüzyon sintigrafisi

Myocardial perfusion scintigraphy

Şeyda Türkölmez

Ufuk Üniversitesi, Dr. Rıdvan Ege Araştırma ve Eğitim Hastanesi Nükleer Tıp Anabilim Dalı, Ankara

Gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerin çoğunda en sık ölüm nedeni kardiyovasküler hastalıklardır. Miyokard perfüzyon sintigrafisi (MPS) koroner arter hastalığı tanı ve prognoz belirlenmesinde, viabilite tanımlanmasında ve revaskülarizasyon sonrası iyileşmenin değerlendirilmesinde günümüzde nükleer kardiyolojide en sık uygulanan işlemdir. Bu yazıda MPS'nin tekniği, miyokardiyal radyofarmasötik ajanlar, stres protokolleri, yorumu etkileyen faktörler ve MPS'nin prognostik değeri incelenmiştir.

Anahtar sözcükler: **Koroner arter hastalığı, miyokard perfüzyon sintigrafisi**

Cardiovascular diseases remain the principal cause of death in the majority of developed and in developing countries. Myocardial perfusion scintigraphy (MPS) is currently most performed procedure in nuclear cardiology for diagnosis and prognosis of coronary artery disease, the characterisation of viability and the assessment of potential recovery after coronary revascularisation. This manuscript reviews the technique of MPS, myocardial radiopharmaceutical agents, stress protocols, the factors influencing the interpretation and the prognostic value of MPS.

Key words: **Coronary artery disease, myocardial perfusion scintigraphy**

Gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelere en sık mortalite ve morbidite nedeni kardiyovasküler hastalıklardır. Bu grupta en sık karşılaşılan koroner arter hastalığıdır. Koroner arter hastalığında koroner arter darlığına bağlı kan akımında azalma miyokard perfüzyonunda bozulmaya neden olmaktadır. Koroner arter hastalığında damar lümenindeki darlık % 90'a ulaşana kadar istirahat halinde bölgesel kan akımı etkilenmeyebilir (1). Bununla birlikte subkritik darlık varlığında egzersiz sırasında maksimum kan akımı sağlanamayabilir. Koroner arter hastalığının ilerlemesi ile ventrikül duvar hareketlerinde bozulma ve diyastolik ve sistolik fonksiyon bozukluğu ortaya çıkmaktadır. Bu nedenle koroner arter hastalığından şüphelenilen hastalarda iskeminin erken saptanması önemlidir (2, 3). Günümüzde miyokard perfüzyonunun değerlendirilmesinde en sık kullanılan yöntem doğruluğu yüksek ve noninvazif bir yöntem olan miyokard perfüzyon sintigrafisidir (MPS).

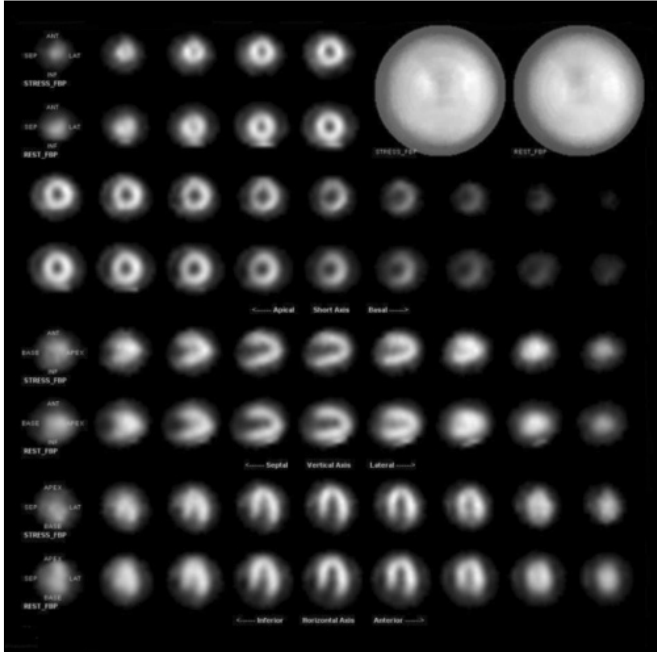
Koroner anjiyografi koroner arter darlığının belirlenmesinde altın standart yöntemdir. Anjiyografi ile epikardiyal koroner anatomi değerlendirilmektedir. Ancak MPS, damar darlığının hemodinamik önemini belirlemede ve küçük damar fonksiyonları hakkında bilgi vermektedir. MPS'de anjiyografi sonucundan farklı sonuçlar elde edilmesi yöntemin başarısızlığından değil, verdiği fonksiyonel bilgiden kaynaklanmaktadır. MPS'nin koroner anjiyografi bulguları ile tam uygunluğu beklenmemeli ve klinik değerlendirme için gerekli görülmemelidir.

MPS miyokardiyal iskemi ve skarın saptanması, lokalizasyonu ve yaygınlığının değerlendirilmesi, sınırdaki darlıkların fizyolojik önemini değerlendirilmesi, miyo-

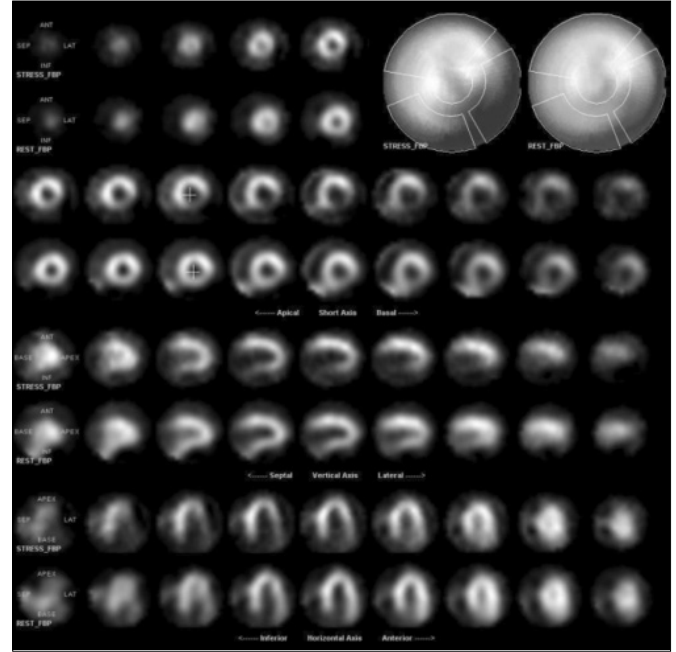
Geliş tarihi: 06.06.2006 • Kabul tarihi: 28.06.2006

İletişim adresi

Dr. Şeyda Türkölmez  
Angora Cad.Fırat Apt.No:186/20 Beysu Kent/Ankara  
Tel : (312)225 19 05  
Faks : (312)491 58 58  
E-posta adresi : sturkolmez@yahoo.com



**Şekil 1.** 44 yaşında bayan hastaya ait stres ve istirahat (kısa eksen, vertikal ve horizontal uzun eksen kesitleri ve polar harita) miyokard perfüzyon sintigrafisi görüntüleri. Sol ventrikül duvarlarında normal miyokard perfüzyonu izlenmektedir.



**Şekil 2.** 65 yaşında erkek hastaya ait stres ve istirahat (kısa eksen, vertikal ve horizontal uzun eksen kesitleri ve polar harita) miyokard perfüzyon sintigrafisi görüntüleri. İnferolateral duvarda iskemi ile uyumlu miyokard perfüzyon sintigrafisi bulguları izlenmektedir.

kard canlılığının değerlendirilmesi ve revaskülarizasyon sonrası fonksiyonel düzelmenin ön görülmesi, miyokard infarktüsü sonrası ve non-kardiyak cerrahi öncesi risk ve prognoz değerlendirilmesinde kullanılan güvenilir bir yöntemdir.

### Miyokard perfüzyon sintigrafisi

Miyokard perfüzyonu stres, istirahat veya her iki durumda da incelenebilir. MPS, hastaya radyofarmasötik ajan enjekte edildikten belli bir süre sonra hastanın etrafında gama kamerasının toplam 180° açı ile elde ettiği seri görüntülerden oluşan SPECT (Single Photon Emission Computed Tomography) tekniği kullanılarak gerçekleştirilmektedir. Elde edilen ham verilerin bilgisayar işleme sonrası kalbin tomografik kesitleri (kısa eksen, vertikal ve horizontal uzun eksen) ve polar haritası elde edilmektedir. Sol ventrikül miyokardında homojen radyofarmasötik tutulumu normal miyokard perfüzyonu olarak değerlendirilir (şekil 1). Miyokardın herhangi bir bölgesinde düşük düzeyde radyofarmasötik tutulumu ise defekt olarak değerlendirilir. Egzersiz sonrası elde edilen MPS görüntülerinde izlenen bir perfüzyon defekti alanında, istirahat görüntülerinde normal perfüzyon görülmesi durumu redistribüsyon veya reverzibilite olarak tanımlanmakta ve bu durum iskemiye düşündürmekte iken (şekil 2); stres ve istirahat görüntülerinde defektte değişiklik izlenmemesi durumunda bulgunun skar dokusu ile uyumlu olduğu düşünülmektedir (4).

### Miyokard perfüzyon sintigrafisinde kullanılan radyofarmasötik ajanlar

MPS'de en sık kullanılan radyofarmasötik ajanlar; talyum-201 (Tl-201) ve teknesyum-99m (Tc-99m) ile işaretli kationik komplekslerdir. Tl-201 potasyum analogu olup miyokarda tutulumu koroner kan akımı ve hücre canlılığı ile ilgilidir. Kapiller yatakta ilk geçiş tutulumu %85 oranındadır. K<sup>+</sup> gibi, Na-K ATPase pompası ile aktif transportla hücre membranını geçerek hücre içine girer. Tl-201'in miyokarddaki dağılımı zamana bağlı olarak değişir. Dağılımdaki bu değişime redistribüsyon denir. Miyokarddaki başlangıç tutulumundan sonra yavaşça miyokardan ayrılarak vasküler bölüme geçer. Buna <sup>201</sup>Tl'in miyokardan washout'u denir. İskemik bölgede Tl-201'in washout hızı azalır. Böylece başlangıçta iskemik ve normal olan bölgeler arasında geç dönemde traser aktivitesi dengelenir. Tl-201 miyokard kan akımının değerlendirilmesinde en çok kullanılan ajan olmasına karşın fizik özellikleri suboptimaldir. Düşük enerji düzeyi nedeniyle atenüasyon problemleri ve rölatif uzun fiziksel yarı ömrü nedeniyle radyasyon dozunun yüksek olması ile karşı karşıya kalınmaktadır. Maksimum efor düzeyinde Tl-201'in enjekte edilmesinden 10 dakika sonra stres, ve 3-4 saat sonra istirahat görüntüleri gerçekleştirilir. Eğer stres ve istirahat görüntülerinde sabit perfüzyon defekti izleniyorsa ek doz Tl-201 enjekte edilerek (reenjeksiyon), reenjeksiyon görüntüleri alınır. Stres ve istirahat görüntülerinde izlenen sabit perfüzyon defektleri-

nin yaklaşık %50'sinin reenjeksiyon görüntülerinde düzel-  
diği bilinmektedir (5).

MPS'de sık kullanılan Tc-99m bileşikler i se; Tc-99m metoksiizobütizonitril (MIBI) ve Tc-99m tetrofosmindir. Tc-99m MIBI'nin başlangıç miyokardiyal tutulumu böl-  
gesel kan akımı bağımlıdır. İlk geçiş ekstraksiyon fraksiyo-  
nu Tl-201'den düşüktür (6). MIBI'nin parankimal hücre  
permeabilitesi ve dağılım volümü Tl-201'den daha geniştir.  
Bu durum miyokard hücreleri içinde daha uzun süre kal-  
masına yol açar (7). Tl-201'in yüksek ve daha hızlı ekstrak-  
siyonuna rağmen traser enjeksiyonu sonrası görüntüleme  
anında Tl ve MIBI'nin net miyokardiyal traser konsant-  
rasyonu benzerdir. Tc-99m MIBI'nin miyokarddaki was-  
hout'u oldukça yavaştır ve enjeksiyondan 3-4 saat sonraki  
redistribüsyonu yok denecek kadar azdır. Reversibilitenin  
gösterilmesi için stres ve istirahat esnasında olmak üzere  
iki ayrı enjeksiyon yapılması gerekir. Teknesyumun uygun  
enerji seviyesi yumuşak doku atenüasyon problemlerini  
ortadan kaldırır. Yarı ömrü kısa olduğu için Tl-201'e göre  
daha fazla dozda enjekte edilebilir.

Tc-99m tetrofosmin'in başlangıç miyokardiyal tutulumu  
bölgesel kan akımı bağımlıdır ancak ilk geçiş ekstraksiyon  
fraksiyonu Tl-201 ve Tc-99m MIBI'den düşüktür. MIBI  
gibi hızlı miyokardiyal uptake ve stabil retansiyon gösterir.  
MIBI çalışmasında olduğu gibi, stres ve istirahat esnasında  
olmak üzere iki ayrı enjeksiyon yapılması gerekir. MIBI'ye  
göre daha erken görüntüleme avantajına sahiptir (4, 8).

MPS'nin KAH'nın saptanmasında duyarlılık ve özgül-  
lüğü sırasıyla %90 ve %80 civarında bildirilmektedir (4,  
9) MPS'de kullanılan radyoaktif ajanların önemli bir yan  
etkisi bilinmemektedir. MPS'de dinamik egzersiz ve far-  
makolojik stresin bilinen komplikasyon oranı mevcuttur  
(%0.01 ölüm ve % 0.02 morbidite) (10-13).

### **Egzersiz/farmakolojik stres yöntemleri**

MPS'de fizik egzersiz veya farmakolojik stres yöntemleri  
kullanılmaktadır. İki yöntemin duyarlılık ve özgüllüğü eşit  
(14) olmasına karşın fizik egzersiz; egzersiz toleransı, ST  
depresyonu varlığının değerlendirilmesi, hastanın egzersize  
uygun hemodinamik cevabının olup olmadığının değeren-  
dirilmesi gibi farklı prognostik bilgiler sağlamaktadır. MPS  
normal olan hastalar içinde egzersiz EKG'de ST depresyonu  
olanlar olmayanlara göre yüksek risk taşımaktadır (13).

Fizik egzersiz koşu bandı (treadmill) veya sabit bir bi-  
siklet kullanılarak gerçekleştirilmektedir (4). Amaç kalbin  
iş yükünün ve metabolik ihtiyaçlarının artırılarak koroner  
rezervin test edilmesidir. Genellikle egzersiz testi öncesinde  
hastanın en az 48 saat hemodinamik ve klinik olarak stabil  
olması istenmektedir. Egzersize kan basıncı ve kalp hızı ce-  
vabını etkileyen ilaçların (beta blokürler ve kalsiyum kanal

blokürleri gibi) tıbbi bir engel olmadıkça test öncesinde  
kesilmesi önerilmektedir.

Farmakolojik stres test için vazodilatör ajanlar (dipirida-  
mol ve adenozin) ve pozitif inotropik ajanlar (dobutamin-  
arbutamin) kullanılmaktadır. Dipiridamol ve adenozin,  
egzersiz yapamayan hastalarda veya sol dal bloğu olanlarda  
seçilecek ajanlardır. Bu ajanların düşük düzey egzersiz ile  
kombine edilerek uygulanması tercih edilmektedir. Bron-  
kospazm riskini artırmalarından dolayı astım ve kronik  
obstrüktif akciğer hastalığı olanlarda ve hipotansiyon yan  
etkisinden dolayı çalışma öncesinde hipotansiyonu olan-  
larda bu ajanların kullanılması kontrendikedir. İkinci veya  
3.derece AV bloğu olanlarda ise adenozin kullanımı kont-  
rendikedir. Egzersiz yapamayan ve bronkospazmı olan has-  
talarda ise en uygun yöntem dobutamin MPS'dir (13).

### **MPS'nin yorumlanmasında dikkat edilmesi gereken faktörler**

MPS'nin doğru yorumlanabilmesi için, hastanın efor  
düzeyinin yeterli olması (maksimum kalp hızının %85'ine  
ulaşılması), verilen radyofarmasötik dozunun ve görün-  
tuleme zamanının uygun olması, görüntüleme sırasında  
hareket olmaması gerekmektedir. Meme dokusu ve diyafr-  
agma atenüasyonu en sık karşılaşılan artefakt nedenleri-  
dir. Ayrıca, hipertansiyon, mitral kapak prolapsusu, kapak  
hastalıkları, idyopatik hipertrofik subaortik stenoz, kardi-  
yomiyopatiler, sol dal bloğu varlığı, miyokardit ve papiller  
adale gibi faktörlerin varlığında MPS'de yanlış pozitif so-  
nuçların olabileceği unutulmamalıdır. Yetersiz stres uygu-  
lanması durumunda ve üç damar hastalığında yanlış nega-  
tif test sonuçları elde edilebilmektedir (15).

### **Miyokard perfüzyon sintigrafisinin prognostik değeri**

MPS'si normal olan olgularda KAH varlığı kesin olarak  
dışlanamaz. Koroner arter hastalığından şüphelenilen veya  
tanı alan hastalarda miyokardiyal perfüzyonun normal sı-  
nırlarda olması ise iyi prognoz göstergesidir (16). MPS'de  
gelecekte kardiyak olay olasılığını belirleyen en önemli be-  
lirleyiciler; perfüzyon bozukluğu alanının büyüklüğü ve  
ciddiyeti (16), pulmoner kapiller basınç artışını gösteren  
akciğerde artmış aktivite tutulumu (17), egzersiz görüntü-  
sünde istirahattekinden daha belirgin sol ventrikül dilatas-  
yonu (18) ve miyokard enfarktüsü alanının yaygınlığı ve  
sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonudur (19).

MPS revaskülarizasyon etkinliğinin değerlendirilme-  
sinde de kullanılmaktadır. Koroner bypass sonrasında ve-  
nöz greft açıklığının değerlendirilmesinde, PTCA sonra-  
sında iskemik bölgedeki perfüzyonun değerlendirilmesi ve  
restenoz riskinin belirlenmesinde MPS önemlidir. PTCA  
işleminde 2-4 hafta sonra gerçekleştirilen egzersiz MPS'de  
iskemi varlığı restenoz için yüksek risk göstergesidir(20).

## Sonuç

Miyokard perfüzyon sintigrafisi, miyokardiyal iskemi ve skar dokusunun saptanmasında, miyokard canlılığının değerlendirilmesinde, prognoz belirlenmesinde ve revas-

külarizasyon etkinliğinin değerlendirilmesinde kullanılan, damar darlığının hemodinamik önemini belirleyen nonin-vazif ve güvenilir bir yöntemdir.

## Kaynaklar

- Gould K, Lipscomb K. Effects of coronary stenosis on coronary flow reserve and resistance. *Am J Cardiol* 1974;34:48-55.
- Upton MT, Rerych SK, Newman GE, et al. Detecting abnormalities in left ventricular function during exercise before angina and ST-segment depression. *Circulation* 1980;62:341-9.
- Bonow RO, Bacharach SL, Green MV, et al. Impaired left ventricular diastolic filling in patients with coronary artery disease: Assessment with radionuclide angiography. *Circulation* 1981;64:315-23.
- Zaret BL, Wackers FJ. Nuclear Cardiology (1): Review Article. *N Engl J Med* 1993; 329:775-83.
- Dilsizian V, Rocco TP, Freedman NMT, et al. Enhanced detection of ischemic but viable myocardium by the reinjection of Thallium after stress-redistribution imaging. *N Engl J Med* 1990; 323: 141-146.
- DePuey EG, Berman DS, Garcia EV. Cardiac SPECT imaging. Philadelphia: Lippincott-Raven; 1996.
- Leppo J, Meerdink D. Comparison of the myocardial uptake of a technetium-labeled isonitrile analog and thallium. *Circ Res* 1989;65:632-9.
- Montz R, Perez-Castejon MJ, Jurado JA, et al. A Spanish-Portuguese multicentre clinical trial: Technetium-99m tetrofosmin rest/ stress myocardial SPET with a same day 2 hour protocol: comparison with coronary angiography. *Eur J Nucl Med* 1996; 23:639-47.
- Machac J, Henzlova MJ. Basis of myocardial perfusion, metabolism, infarction, and receptor imaging in coronary artery disease and congestive heart failure. The pathophysiologic basis of nuclear medicine. Elgazzar AH (ed). Springer Verlag Berlin, 2001. p: 221-257.
- Rochmis P, Blackburn H. Exercise tests. A survey of procedures, safety and litigation experience in approximately 170,000 tests. *JAMA* 1971;217:1061-6.
- Cerqueira MD, Verani MS, Schwaiger M, et al. Safety profile of adenosine stress perfusion imaging: results from the Adenoscan multicenter trial registry. *J Am Coll Cardiol* 1994;23:384-9.
- Klodos E, Miller TD, Christian TF, et al. Prognostic significance of ischemic electrocardiographic changes during vasodilator stress testing in patients with normal SPECT images. *J Nucl Cardiol* 2003;10:4-8.
- Travain MI, Wexler JP. Pharmacological stress testing. *Semin Nucl Med* 1999; 29:298-318.
- Samady H, Wackers FJ, Joska TM, et al. Pharmacologic stress perfusion imaging with adenosine: role of simultaneous low-level treadmill exercise. *J Nucl Cardiol* 2002;9:188-96.
- Kirch D, Koss J, Bublitz T, et al. False-positive findings on myocardial perfusion SPECT. *J Nucl Med*. 2004 Sep;45(9):1597.
- Hachamovitch R, Berman DS, Kiat H, et al. Exercise myocardial perfusion SPECT in patients without known coronary artery disease: incremental prognostic value and use in risk stratification. *Circulation* 1996;93:905-14.
- Gill JB, Ruddy TD, Newell JB, et al. Prognostic importance of thallium uptake by the lungs during exercise in coronary artery disease. *N Engl J Med* 1987;317:1486-9.
- Weiss AT, Berman DS, Lew AS, et al. Transient ischemic dilation of the left ventricle on stress thallium-201 scintigraphy: a marker of severe and extensive coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 1987;9:752-9.
- Gioia G, Milan E, Giubbini R, et al. Prognostic value of tomographic redistribution thallium 201 imaging in medically treated patients with coronary artery disease and left ventricular dysfunction. *J Nucl Cardiol* 1996;3:150-6.
- Newhouse HK, Wexler JP. Myocardial perfusion imaging for evaluating interventions in coronary artery disease. *Semin Nucl Med*. 1995;25:15-27.

# DeneySEL ileusda indometasin kullanımının intestinal permeabilite ve bakteriyel translokasyon üzerine etkileri

*The effects of indomethacine on intestinal permeability and bacterial translocation in intestinal obstruction*

Arda Demirkan<sup>1</sup>, Murat Aksoy<sup>2</sup>, Mehmet Ayhan Kuzu<sup>1</sup>, Atilla Törüner<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Anabilim Dalı, Ankara

<sup>2</sup>Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Ankara

**Amaç:** Çalışmamızda mekanik intestinal obstrüksiyonlarda antiinflamatuar bir ajan olarak indometasinin, intestinal permeabilite, bakteriyel translokasyon ve histopatolojik değişiklikler üzerindeki etkilerinin ortaya konulması amaçlanmıştır.

**Gereç ve Yöntem:** Çalışmada her biri 10 hayvandan oluşan 4 grup oluşturulmuştur. Grup I (n=10) kontrol grubunu oluştururken, grup II (n=10) de terminal ileum ipek materyal ile 24 saat süresince bağlanarak deneysel ileus oluşturuldu. Grup III deki (n=10) hayvanlara 5 mg/kg subkutan indometasin uygulaması yapıldı. Grup IV de (n=10) ise intestinal obstrüksiyonu takiben indometasin uygulaması gerçekleştirildi. Grup IV de ileus oluşturulması ve indometasin uygulamaları grup II ve grup III deki ile aynı biçimde gerçekleştirildi. <sup>51</sup>Cr ile işaretli etilen diamin tetraasetik asite (<sup>51</sup>Cr EDTA) olan intestinal permeabilite değişiklikleri laparatomilerden 24 saat sonra ve 6 saat süresince toplanan idrar örneklerinde değerlendirildi. Bakteriyel translokasyon mezenterik lenf nodları ve kan örnekleri kültüre edilerek değerlendirildi. Deney hayvanlarından intestinal doku örnekleri de alınarak histopatolojik değişiklikler ve kuru-yaş ağırlık değişiklikleri değerlendirildi.

**Bulgular:** Deneysel ileus oluşturulmasını takiben gerçekleştirilen indometasin uygulamasının, ileusa bağlı olarak artmış olan intestinal permeabiliteyi anlamlı biçimde azaltırken (%3.5±0.10 - %2.0±0.20, p<0.001), kan (%70.0 - %0.0, p<0.001) ve mezenterik lenf nodlarına (%43.3 - %0.0, p<0.001) gerçekleşen bakteriyel translokasyonu da anlamlı biçimde engellediği görüldü. İndometasin uygulamasının deneysel ileus sonrası artan iltihabi infiltrasyonu anlamlı biçimde engellediği (2.86±0.3 - 2.14±0.6, p=0.023) ancak diğer histopatolojik değişiklikler üzerinde benzer olumlu etkileri olmadığı gözlemlendi (p=ns). Yaş ve kuru ağırlık değişiklikleri açısından gruplar arasında anlamlı fark gözlenmedi (p>0.05).

**Sonuç:** Bu çalışmada sıçanlarda oluşturulan deneysel ileusda, 5 mg/kg dozunda subkutan indometasin uygulamasının intestinal permeabilite, bakteriyel translokasyon ve ileal dokuda iltihabi infiltrasyon üzerinde olumlu etkileri olduğu görülürken, villus uzunlukları ve mukozanın kalınlıkları üzerinde aynı olumlu etkiler gözlenmemiştir.

**Anahtar sözcükler:** *İntestinal obstrüksiyon, intestinal permeabilite, bakteriyel translokasyon, indometasin*

**Aim:** The aim of this study was to investigate the effects of indomethacine as an anti-inflammatory agent, on intestinal permeability, bacterial translocation and histopathological changes in experimental intestinal obstruction.

**Materials and Methods:** Forty Wistar rats were divided into four groups, a control group (group I, n=10); an intestinal obstruction group (group II, n=10) in which terminal ileum was obstructed by ligation for 24 hours, an indomethacine group (group III, n=10) treated with subcutaneous indomethacine (5 mg/kg) after the ligation; and an indomethacine + intestinal obstruction group (group IV, n=10). Intestinal obstruction period and indomethacine dosages were same as in group II and III, respectively. Intestinal mucosal permeability to <sup>51</sup>Cr labeled ethylen diamin tetraacetic acid (<sup>51</sup>Cr EDTA) was measured by collecting urine samples in metabolic cages for six hours following 24 hours of intestinal obstruction period. After six hours re-laparotomy was performed. Mesenteric lymph nodes and blood samples were cultured to evaluate the bacterial translocation. Ileal tissue samples were harvested to score the histopathological changes and to measure the wet and dry weight differences for calculation of % weight loss.

**Results:** Administration of indomethacine reduced intestinal permeability (3.5±0.10% vs 2.0±0.20%, p<0.001), bacterial translocation to blood (70.0% vs 0.0%, p<0.001) and mesenteric lymph nodes (43.3% vs %0.0, p<0.01) significantly after experimental intestinal obstruction. It also reduced inflammatory cell infiltration significantly (2.86±0.3 vs 2.14±0.6, p=0.023), but had no significant effect on other histopathological changes (p=ns) when compared to ileus group. There was no statistically significant difference in the wet and dry tissue weight differences between four groups (p>0.05).

**Conclusion:** In this study, we have observed that administration of indomethacine reduced intestinal permeability, bacterial translocation and inflammatory cell infiltration after experimental intestinal obstruction.

**Key words:** *Intestinal obstruction, intestinal permeability, bacterial translocation, indomethacine*

Geliş tarihi: 27.06.2006 • Kabul tarihi: 18.09.2006

İletişim adresi

Dr. Arda Demirkan  
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, İbn-i Sina Hastanesi Acil Tıp Anabilim Dalı, Ankara  
Tel : (312) 508 30 33  
GSM : (532) 609 02 40  
E-posta adresi : arda.d@superonline.com

İntestinal obstrüksiyonlar acil cerrahi hastalıkların yaklaşık %20'sini oluşturduğundan cerrahlar için önemli bir sorun olmaya devam etmektedirler (1). Günümüzde antibiyotik tedavileri, intravenöz sıvı replasmanı ve intestinal dekompresyon şeklinde tedavi planlarının yerleşmesi ile mekanik intestinal obstrüksiyonlara ait mortalite giderek azalsa da halen %5 - 20 arasındadır (2-5). Özellikle karın içi yapışıklıklar nedeni ile ortaya çıkan tablolarda, cerrahi için uygun zamanı belirlemek ve gereksiz girişimleri engellemek son derece önemlidir. (2, 3, 6 -11).

İnce barsaklarda meydana gelen mekanik obstrüksiyonlar proksimalde sıvı ve gaz birikimi ile distansiyona neden olurlar. Obstrüksiyonun proksimalinde artan barsak hareketleri intestinal dokuda ödem oluşmasına yol açarlar. Proksimal tarafta artan ödem, refleks mekanizmalar ile distalinde kalan barsak hareketlerinde de azalmaya neden olur. Mekanik obstrüksiyonlarda temel sorunun sıvı ve elektrolit kaybı olduğu giderek daha da iyi anlaşılmaktadır (2-4). Mekanik barsak obstrüksiyonları 7-8 litreye varan sıvı kaybına neden olarak ciddi dehidratasyona yol açabilirler (12,13). Bu derecede sıvı kaybına neden olan fizyopatolojik mekanizmalarda halen açıklığa kavuşturulamayan noktalar vardır. İnflamasyon sürecinde prostaglandinler, histamin ve serotonin gibi sekretuar fonksiyonları etkileyen çeşitli ajanlar rol almaktadırlar (14-19). Sıvı ve elektrolit kaybının büyük bir bölümü barsak lümeni içerisine ve ödemli barsak duvarına olmaktadır. Serozal yüzden sıvı akışı da serbest peritoneal sıvı birikimine neden olur.

Normal şartlarda ince barsaklar çok az bakteri içerirler, ancak obstrüksiyonlarda bakteriler hızla çoğalırlar (8,20). Mekanik ince barsak obstrüksiyonlarında bir noktadan sonra barsak duvarının (intestinal mukoza) bakterilere karşı bariyer özelliğini kaybetmeye başlaması, bakteriyel translokasyonla sonuçlanır (20, 21). İntestinal permeabilite ve bakteriyel translokasyonun artması özellikle yoğun bakım hastalarında multiple organ yetmezliğine yol açabilir (22). Translokasyon nedeni ile sistemik dokulardan en çok izole edilen bakteri ise *Escherichia coli* dir (23).

Non-steroidal antiinflatuar ilaçlardan biri olan indometasin ise prostaglandin sentezinin bilinen en güçlü inhibitörlerindedir. Bu etkisini siklooksijenaz tip I ve siklooksijenaz tip II enzimlerinin her ikisini de inhibe ederek gösterir. İndometasin enterohepatik siklusa katılarak gastrointestinal sistem ile uzun süre etkileşir. Gastrointestinal sisteme ait yan etkileri ön plandadır ve çoğu doz bağımlıdır (24-28).

Yapılan çalışma mekanik intestinal obstrüksiyonlarda antiinflatuar tedavinin, intestinal permeabilite, bakteriyel translokasyon, ve histopatolojik değişiklikler üzerindeki etkilerini ortaya koymayı amaçlamaktadır. Böyle-

ce konservatif tedaviye alınan veya ameliyata hazırlanan hastalarda hipovolemik şok ve sepsis gelişmesinin önüne geçilerek ölüme kadar götürebilen komplikasyonların engellenebileceği düşünülmektedir.

## Gereç ve yöntem

### *Deney gruplarının oluşturulması*

Çalışmada ağırlıkları 150-200 g arasında değişen 40 adet Wistar dişi sıçan kullanıldı. Rastlantısal olarak 10 ar hayvandan oluşan 4 gruba ayrıldılar ve Bir hafta süre ile tüm hayvanlara normal yem ve su verildi. Deneysel ileusda indometasin kullanımının, intestinal permeabilite, bakteriyel translokasyon ve intestinal dokulardaki ağırlık farkı üzerine olan etkileri değerlendirileceği için; Birinci grup (I) kontrol grubu olarak kabul edildi. İkinci (II) grupta sadece deneysel ileus oluşturuldu. Üçüncü (III) ve dördüncü (IV) gruplarda ise indometasinin uygulamasının deneysel ileus varlığında ve yokluğunda etkileri değerlendirildi.

### *Deneysel ileusun oluşturulması*

Laparatomiler intramusküler ketamin (80 mg / kg) ve xylasin (10 mg / kg) anestesizinden yararlanılarak tamamen steril şartlarda gerçekleştirildiler. Terminal ileum çekumun 1 cm proksimalinden 2/0 ipek iplikler kullanılarak, nekroz oluşturmayacak ancak pasajı engelleyecek şekilde bağlandı (12, 21, 23, 29). Kontrol gruplarında da aynı şartlarda laparotomi yapılarak terminal ileum çevresinde darlığa neden olmayacak biçimde 2/0 ipek ile bir halka oluşturuldu. Girişim tamamlandıktan sonra hayvanların karnı tek kat 3/0 ipek dikişler yardımı ile kapatıldı.

### *İndometasin uygulaması*

İndometasine ait etkilerin sağlıklı olarak gözlenebilmesi ancak yan etkilerden de mümkün olduğunca korunabilmek için indometasin uygulaması 5 mg/kg tek doz ve subkutan olarak gerçekleştirildi (12, 30, 31).

### *İntestinal permeabilitenin değerlendirilmesi*

Deneye katılan hayvanlara 24 saat süresince su ve yiyecek kısıtlaması yapılmadı. 24 saatin sonunda tüm hayvanlara oragastrik sonda yardımı ile 5 µCi <sup>51</sup>Cr ile işaretli etilen diamin tetraasetik asit (<sup>51</sup>Cr EDTA) enjeksiyonu yapıldı (28). Enjeksiyonları izleyerek hayvanlar tek tek metabolik kafeslere yerleştirildiler ve sıvı kısıtlaması yapılmaksızın 6 saat süresince idrar örnekleri toplandı. Her bir hayvanın, oral yolla verilen radyoaktif <sup>51</sup>Cr EDTA yı yüzde kaç oranında idrarla attığının belirlenebilmesi için idrar örneklerin içerdiği radyoaktivite gama sayacında ölçüldü. Ölçümler Ankara Üniversitesi Nükleer Tıp Anabilim Dalı Laboratuvarında DPC Gambyt CR (95-3/1160-1992) cihazı ile gerçekleştirildi. 6 saatte idrarla atılan <sup>51</sup>Cr EDTA



miktarının oral yolla verilen doza oranı yüzde olarak her bir deney hayvanı için tek tek hesaplandı. <sup>51</sup>Cr EDTA sağlam intestinal mukozal bariyeri aşamayacağı için, elde edilen sonuçlar bize intestinal permeabilite değişikliklerini yüzde (%) olarak göstermiş oldu (32). Sonuçlar tek yönlü varyans analizi ile değerlendirildi ve p<0.05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

#### **Bakteriyel translokasyonun değerlendirilmesi**

6 saat sonra hayvanlar kafeslerden çıkartılarak, tekrar intramusküler ketamin (80 mg / kg) ve xylasin (10 mg / kg) anestezisi altında ve steril şartlarda laparotomi yapıldı. Kan ve doku örnekleri alınmadan önce steril bir ekivyon ile peritoneal kaviteden sürüntü ile kültür için örnek alındı. Brain heart infüzyon (BHI) besiyerine ekim yapılarak 24-28 saat süre ile 37° C de inkübasyona bırakıldı. Bu sayede deney şartlarına bağlı olası bakteriyel kontaminasyonların belirlenmesi amaçlandı (21, 29).

Her bir hayvandan *V. cava inferior* yolu ile 1 ml kan örneği alınarak BHI besiyeri içeren bifazik kan kültürü vasatlarına inoküle edildi ve aerob ortamda 37° C de inkübasyona bırakıldı. Daha sonra her bir hayvanın yine kültür amaçlı olarak en az iki adet mezenterik lenf nodu ve son olarak da çekum dokusu örnekledi. Lenf nodları steril ortamda tartıldıktan sonra steril cam homojenizatörlerde 1 ml BHI besiyeri içerisinde homojenize edildiler. Homojenizatın seri sulandırılmaları (1/10, 1/10<sup>2</sup> ve 1/10<sup>3</sup>) hazırlandı. Sulandırılmamış homojenizattan ve her bir sulandırmadan kanlı agar ve Mc Conkey agar besiyerlerine 0,1 ml inoküle edildi. Çekumdan alınan doku parçaları da steril ortamda tartıldıktan sonra steril cam homojenizatörlerde 5 ml BHI besiyeri içerisinde homojenize edildiler. Homojenizatın seri sulandırılmaları (1/10, 1/10<sup>2</sup> ve 1/10<sup>6</sup>) hazırlandı. Her bir sulandırmadan kanlı agar ve Mc Conkey agar besiyerlerine 0.1 ml inoküle edildi. Bütün plaklar 24-48 saat süre ile aerob ortamda 37° C de inkübasyona bırakıldı. Gram doku başına düşen bakteri sayısının hesaplanmasında 10 ile 20 arasında bakteri kolonisi bulunan kültür plakları kullanıldı. Mezenterik lenf nodları ve çekumdaki gram doku başına düşen bakteri sayısı ayrı ayrı hesaplandı (21, 33). Peritoneal sürüntü, çekum ve kan örneklerinin besi yerlerine ekimi hemen deney laboratuvarında yapıldı. Üreyen mikroorganizmalar katı besiyerlerindeki koloni morfolojileri, pigment ve hemoliz oluşturmaları, gram yöntemi ile boyanma özellikleri, ve mikroskopik morfolojileri yönünden incelendi. İleri identifikasyon için rutin biyokimyasal testler kullanıldı. Gram negatif enterik bakterilerin identifikasyonu amacıyla triple şeker iron (TSI) besiyerindeki üreme özellikleri, hareket özellikleri, oksidaz, katalaz ve indol oluşturmaları, üre, sitrat, arjinin, lizin, ornitin ve çeşitli karbonhidratlar üzerinde olan etkileri araştırıldı. Metil kırmızısı ve Voges Proskauer testleri yapıldı.

Gram pozitif bakterilerin identifikasyonu amacıyla oksidasyon ve fermentasyon yapımları, plazma koagülaz ve katalaz oluşturmaları, mannitole etkileri, novobiosin, bacitrasin ve optokine karşı olan duyarlılıkları araştırıldı.

Olası kontaminasyonlar kontrol kültürleri ile ekarte edilebildiği için, mezenter lenf nodu ve kan kültürlerindeki çekal flora ile uyumlu tüm koloniler pozitif olarak kabul edildi. Sonuçlar her bir deney hayvanında mezenter lenf nodu ve kan kültürlerinde üreme olup olmaması dikkate alınarak değerlendirildi.

Sonuçlar Ki- Kare ve Fisher- Exact testleri ile değerlendirildi ve p<0.05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

#### **Histopatolojik değerlendirmeler**

Her bir hayvanda terminal ileumda bağlama yapılan noktadan proksimale doğru ikinci 10 cm lik segment histopatolojik incelemeler için rezeke edildi (21). 6 µ luk kesitler alınan intestinal doku örnekleri hematoksilin eozin boyası ile boyandıktan sonra ışık mikroskopunda incelendiler. Sıçan barsak dokularındaki iltihabi hücre infiltrasyonu, hiperemi ve ödem literatürdeki örneklerine benzer şekilde. oluşturulan bir skorlama sistemi ile "yok, hafif, orta, şiddetli" olarak 0-3 arasında skorlandılar (21, 33). Kesitlerde ayrıca villus uzunlukları ve mukoza kalınlıkları da yine ışık mikroskopunda grid yardımı ile ölçülerek meydana gelen değişiklikler değerlendirildi (21, 33). Gruplar arasında fark olup olmadığı Kruskal-Wallis varyans analizi ile değerlendirildikten sonra grupların hangilerinin diğerlerinden farklı olduğu çoklu karşılaştırma testi ile belirlendi (34) ve p<0.05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

#### **Yaş ve kuru ağırlık farkının değerlendirilmesi**

Deneyel obstrüksiyon noktasından itibaren 20. ve 30. cm arasında kalan barsak segmentlerinden 300 mg ağırlığında ve şerit halinde intestinal doku parçaları hazırlandı. 100 derece kuru sıcak hava sağlayan etüvde 48 saat bekletilen doku parçaları, süre tamamlanınca tekrar tartıldılar. İlk tartım sonucundan ikinci tartım sonucu çıkartılarak ağırlık kaybı hesaplandı. Farkın ilk tartım ağırlığına oranı yüzde (%) olarak hesaplandı. Ödemli dokuların daha fazla sıvı içerdikleri ve ilk tartımdaki ağırlıklarının daha fazlasını kaybedecekleri düşünülerek, yüzde (%) ağırlık kaybı ödemin göstergesi olarak kabul edildi. Sonuçlar tek yönlü varyans analizi ile karşılaştırıldı ve p<0.05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

#### **Bulgular**

##### **Intestinal permeabilite değişiklikleri**

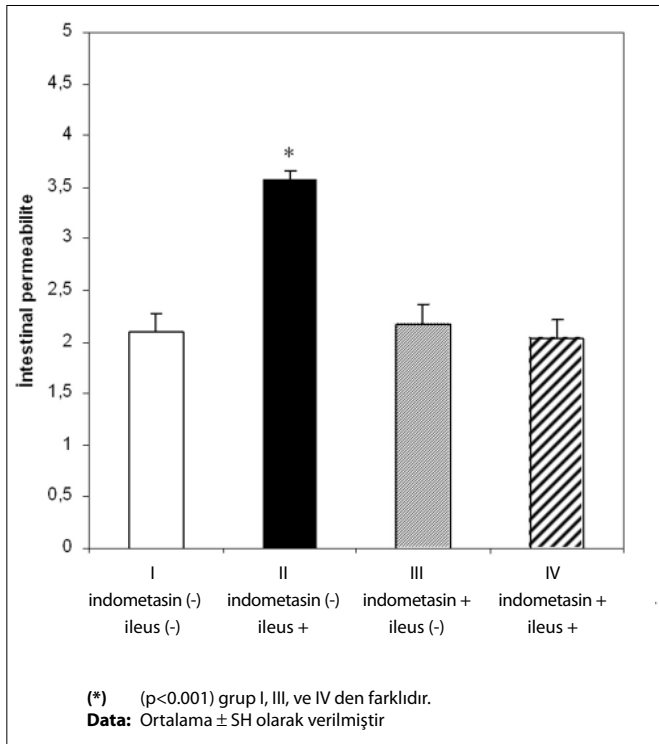
Deneyel ileus oluşturulan II. grupta intestinal permeabilitenin (%3.5±0.10 SH) kontrol grubuna göre (%2.1±0.18 SH) anlamlı olarak arttığı görüldü (p<0.001). III. grupta 5 mg/kg dozunda subkutan indometasin uy-

**Tablo 1.** Mezenter lenf nodları ve kan kültürlerindeki üremelere göre bakteriyel translokasyonun değerlendirilmesi: Deneysel ileus oluşturulan II. grupta mezenter lenf nodu kültürlerinde % 43,3 oranında ve kan kültürlerinde % 70 oranında ve anlamlı biçimde üreme olduğu görülmektedir. Grup I ve grup III karşılaştırıldıklarında 5 mg/kg dozunda subkutan indometasin uygulamasının bakteriyel translokasyonu arttırmadığı görülmektedir. Grup II ve grup IV karşılaştırıldıklarında ise deneysel ileus oluşturulmasını takiben yapılan 5 mg/kg dozunda subkutan indometasin uygulamasının bakteriyel translokasyonu lenf nodları ve kanda anlamlı şekilde önlediği görülmektedir.

Deney grupları	Mezenter lenf nodu kültürü	Kan kültürleri
I indometasin (-) ileus (-)	% 0	% 0
II indometasin (-) ileus +	% 43.3 *	% 70 **
III indometasin + ileus (-)	% 0	% 0
IV indometasin + ileus +	% 0	% 0

(\*) (p<0.001) grup I, III ve IV den farklıdır.

(\*\*) (p=0.003) grup I, III ve IV den farklıdır.



**Şekil 1.** 5 mg/kg dozunda subkutan indometasin uygulamasının deneysel ileus oluşturulan deney hayvanlarında intestinal permeabilite üzerine etkileri: Grup I ve grup II karşılaştırıldığında deneysel ileusun anlamlı şekilde intestinal permeabilite artışına neden olduğu görülmektedir. Grup II ve grup IV karşılaştırıldığında ise 5 mg/kg dozunda subkutan indometasin uygulamasının deneysel ileus sonrası ortaya çıkan intestinal permeabilite artışını anlamlı şekilde önlediği görülmektedir.

gulasının (%2.3±0.21 SH) intestinal permeabiliteyi kontrol grubuna göre (%2.1±0.18 SH) anlamlı olarak değiştirmedeği görüldü. Deneysel ileus oluşturulmasını takiben yapılan 5 mg/kg dozunda subkutan indometasin uygulamasının ise IV. grupta (%2.0±0.20 SH) intestinal permeabiliteyi sadece deneysel ileus oluşturulan II. gruba göre (%3.5±0.10 SH) anlamlı şekilde koruduğu görüldü (p<0.001) (Şekil 1).

### Bakteriyel translokasyona ait bulgular

İntraperitoneal sürüntüler yolu ile alınan kültürlerde üreme olmaması deney ortamı ve metoda bağlı kontaminasyonlara yol açılmamış olduğunu gösterdi. Üreme olan mezenter lenf nodları ve kan kültürlerinde en sık izole edilen bakterilerin çekum dokusundan alınan örneklerle de uyumlu olarak, *Escherichia coli* (% 88.6), *Proteus mirabilis* (%7.6) ve *Klebsiella türleri* (%3.8) olduğu gözlemlendi.

Deneysel ileus oluşturulan II. grupta mezenter lenf nodu kültürlerinde % 43.3 oranında ve kan kültürlerinde % 70 oranında üreme olduğu görüldü. Bu oranlar üreme olmayan diğer gruplar le karşılaştırıldığında farkın istatistiksel olarak anlamlı boyuta ulaştığı gözlemlendi (p<0.001). Grup I ve grup III karşılaştırıldıklarında 5 mg/kg dozunda subkutan indometasin uygulamasının bakteriyel translokasyonu arttırmadığı görüldü (p=ns). Grup II ve grup IV karşılaştırıldıklarında ise deneysel ileus oluşturulmasını takiben yapılan 5 mg/kg dozunda subkutan indometasin uygulamasının bakteriyel translokasyonu lenf nodları (p<0.001) ve kanda (p=0.003) anlamlı şekilde önlediği görüldü (Tablo 1).

### Histopatolojik incelemelerden elde edilen bulgular

Tüm deney hayvanlarından alınan intestinal doku örnekleri histopatolojik olarak, iltihabi infiltrasyon, ödem ve hiperemi açısından skorlanarak değerlendirildi. Çoklu karşılaştırma testlerine göre gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı farklılıklar olduğu görüldü (39).

**İltihabi İnfiltrasyon:** Deneysel ileus oluşturulan II. grupta iltihabi infiltrasyonun (2.86±0.3 SS) kontrol grubu (1.25±0.4 SS) (p=0.001) ve diğer gruplara göre daha fazla olduğu görüldü (p<0.05). 5 mg/kg dozunda subkutan indometasin uygulaması gerçekleştirilen III. grupta (1.00±0.0 SS) kontrol grubu ile karşılaştırıldığında (1.25±0.4 SS) anlamlı fark olmadığı görüldü (p=n.s.). IV grupta de-

**Tablo 2.** İltihabi infiltrasyon, ödem ve hipereminin histopatolojik olarak değerlendirilmesi

Deney grupları	İltihabi infiltrasyon	Ödem	Hiperemi
I indometasin (-) ileus (-)	1.25±0.4 SS	0.88±0.3 SS	0.13±0.3 SS
II indometasin (-) ileus +	2.86±0.3 SS *	1.57±0.5 SS <sup>†</sup>	1.00±1.0 SS <sup>††</sup>
III indometasin + ileus (-)	1.00±0.0 SS	0.71±0.7 SS	0.00±0.0 SS
IV indometasin + ileus +	2.14±0.6 SS **	1.43±0.5 SS	0.86±0.8 SS

(\*) (p&lt;0.001) grup I ve grup III den farklıdır.

(p=0.023) grup IV den farklıdır.

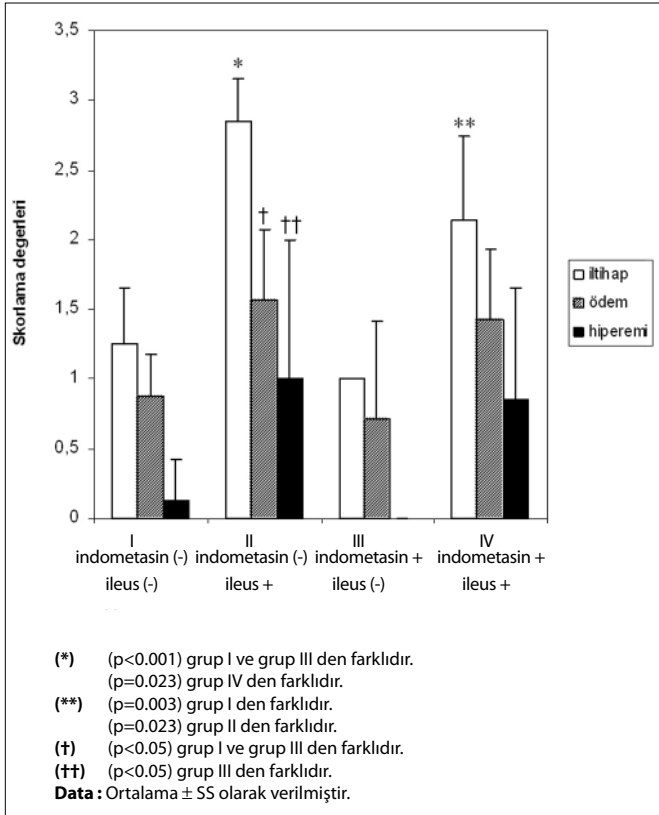
(\*\*) (p=0.003) grup I den farklıdır.

(p=0.023) grup II den farklıdır.

(†) (p&lt;0.05) grup I ve grup III den farklıdır.

(††) (p&lt;0.05) grup III den farklıdır.

Data: Ortalama ± SS olarak verilmiştir.



**Şekil 2.** İntestinal doku örneklerinin histopatolojik olarak iltihabi infiltrasyon, ödem ve hiperemi açısından skorlanarak değerlendirilmesi: Grup II ve grup IV karşılaştırıldığında 5 mg/kg dozunda subkutan indometasin uygulamasının deneysel ileus sonrası sıçan ileum dokusunda meydana gelen iltihabi infiltrasyonu anlamlı şekilde azalttığı, ancak ödem ve hiperemi üzerinde aynı olumlu etkileri olmadığı görülmektedir. Grup I ve grup III karşılaştırıldığında ileal doku üzerinde seçilen dozda indometasin uygulamasının tek başına anlamlı olumsuz etkileri olmadığı gözlenmektedir.

neysel ileus sonrası yapılan indometasinin uygulaması ile iltihabi infiltrasyonun (2.14±0.6 SS) II. gruba (2.86±0.3 SS) göre anlamlı şekilde azaldığı (p=0.023), ancak kontrol grubu düzeyine gerilemediği gözlemlendi.

**Ödem:** Sadece deneysel ileus oluşturulan II. grupta ileal dokudaki ödemin (1.57±0.5 SS), kontrol grubu (0.88±0.3 SS) (p=0.04) ve sadece 5 mg/kg dozunda subkutan indometasin uygulaması gerçekleştirilen III. gruba göre (0.71±0.7 SS) daha fazla olduğu görüldü (p=0.022). Deneysel ileus sonrası yapılan 5 mg/kg dozunda subkutan indometasin uygulamasının dokuda gözlenen ödemi azalttığı, ancak bunun istatistiksel olarak anlamlı boyuta varmadığı görüldü (p=n.s.).

**Hiperemi:** Sadece deneysel ileus oluşturulan II. grupta ileal dokudaki hipereminin (1.00±1.0 SS) kontrol grubu (0.13±0.3 SS) ve sadece 5 mg/kg dozunda subkutan indometasin uygulaması gerçekleştirilen III. gruba göre (0.00±0.0 SS) daha fazla olduğu görüldü (p<0.05). Deneysel ileus sonrası yapılan 5 mg/kg dozunda subkutan indometasin uygulamasının ileal dokuda gözlenen hiperemiyi istatistiksel olarak anlamlı boyutta etkilemediği görüldü (p=n.s.) (Tablo 2) (Şekil 2). **Villus Boyları:** II. grupta (236.6±24.3 µm) deneysel ileusun kontrol grubu (328.7±56.6 µm) ile karşılaştırıldığında barsak villus boylarının anlamlı şekilde kılmasına neden olduğu görüldü (p=0.006). III. grupta 5 mg/kg dozunda subkutan indometasin uygulamasının (322.3±84.4 µm) kontrol grubu (328.7±56.6 µm) ile karşılaştırıldığında tek başına villus boylarında anlamlı değişikliğe neden olmadığı, ancak II. grupta (236.6±24.3 µm) deneysel ileus sonrası gözlenen değişiklikler üzerinde olumlu etkileri de olmadığı görüldü (237.6±44.8 µm) (p=n.s.) (Tablo 3) (Şekil 3).

**Mukoza Kalınlıkları:** II. grupta (480.6±78.6 µm) deneysel ileusun kontrol grubu (588.1±87.8 µm) ile karşı-

**Tablo 3.** Sıçan ileum dokusunda villus boyu ve mukoza kalınlıklarındaki değişikliklere ait bulgular

Deney grupları		Villus boyu	Mukoza kalınlığı
I	indometasin (-) ileus (-)	328.7 ± 56.6 µm	588.1 ± 87.8µm
II	indometasin (-) ileus +	236.6 ± 24.3 µm *	480.6 ± 78.6µm †
III	indometasin + ileus (-)	322.3 ± 84.4 µm	569.3 ± 123.3µm
IV	indometasin + ileus +	237.6 ± 44.8 µm **	456.1 ± 44.8µm ††

(\*) (p=0.006) grup I den farklıdır.

(p=0.02) grup III den farklıdır.

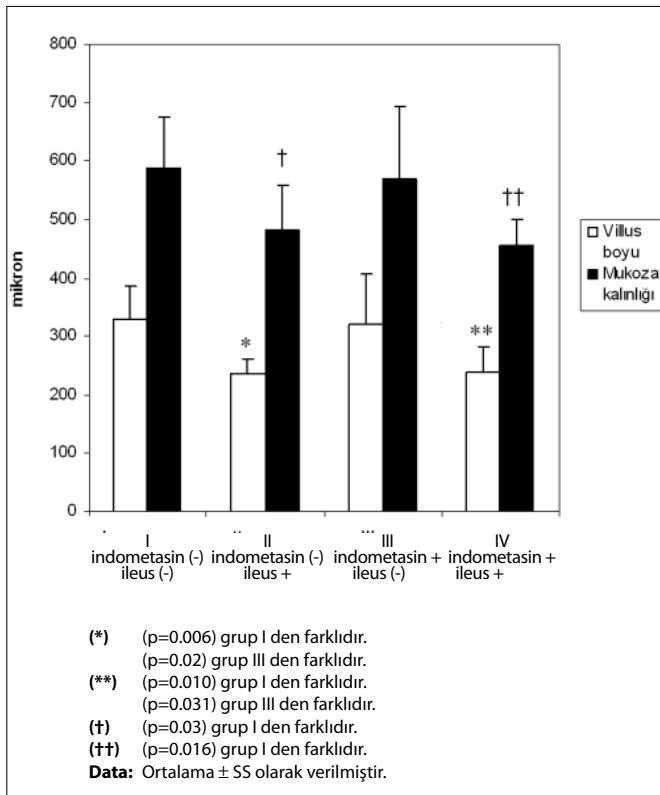
(\*\*) (p=0.010) grup I den farklıdır.

(p=0.031) grup III den farklıdır.

(†) (p=0.03) grup I den farklıdır.

(††) (p=0.016) grup I den farklıdır.

Data: Ortalama ± SS olarak verilmiştir.



**Şekil 3.** Sıçan ileum dokusunda villus boyu ve mukoza kalınlıklarındaki değişiklikler: Grup I ve grup II. karşılaştırıldığında deneysel ileusun ileal villus uzunlukları ve mukoza kalınlıklarınının anlamlı şekilde azalmasına neden olduğu görülmektedir. Grup II ve grup IV karşılaştırıldığında ise 5 mg/kg dozunda subkutan indometasin uygulamasının deneysel ileus sonrası gözlenen değişiklikler üzerinde olumlu etkileri olmadığı görülmektedir.

laştırıldığında ileal mukoza kalınlıklarınının anlamlı şekilde azalmasına neden olduğu görüldü (p=0.03). III. grupta 5 mg/kg dozunda subkutan indometasin uygulamasının (569.3±123.3 µm) kontrol grubu (588.1±87.8 µm) ile karşılaştırıldığında tek başına ileal mukoza kalınlıklarında anlamlı değişikliğe neden olmadığı, ancak II. grupta (48-

**Tablo 4.** Sıçan ileum dokularının yaş ve kuru tartımları arasındaki yüzde olarak ağırlık kaybı.

Deney grupları	% ağırlık kaybı *
I indometasin (-) ileus (-)	77,6± 4,4
II indometasin (-) ileus +	80,7± 1,5
III indometasin + ileus (-)	80,3± 2,4
IV indometasin + ileus +	79,7± 1,3

(\*) gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktur.

Data: Ortalama ± SS olarak verilmiştir.

0.6 ± 78.6 µm) deneysel ileus sonrası gözlenen değişiklikler üzerinde olumlu etkileri de olmadığı görüldü (456.1±44.8 µm) (p=n.s). (Tablo 3) (Şekil 3).

#### Yüzde ağırlık kayıplarının değerlendirilmesi

Kontrol grubundaki hayvanlara ait ileal doku örneklerinin 48 saatte % 77.6±1.56 SS oranında ağırlık kaybına uğradıkları görüldü. Gruplar arasındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı boyuta varmadığı görüldü (p>0.05) (Tablo 4).

#### Tartışma

Gelişen tedavi yöntemleri ile intestinal obstrüksiyon olgularında mortalite oldukça azalmış olsa da günümüzde antibiotik uygulamaları dışında yararlı olduğu bilinen medikal (farmakolojik) tedavi yöntemleri şekillenmiş değildir (6, 10). İntestinal obstrüksiyonlar daha çok yaşlı hastalarda karşımıza çıkmakta (9, 11) ve bu nedenle cerrahi tedavinin yanı sıra hastanın genel durumunu düzeltebilecek, komplikasyonları engelleyip, geciktirebilecek medikal tedavi yöntemleri de önem kazanmaktadır (2, 6).

İntestinal obstrüksiyonlarda hastalık tablosunu en çok etkileyen, meydana gelen sıvı kaybıdır ve bu kaybın ana nedenlerinden biri de tıkalı barsak segmentinin proksimalinde meydana gelen inflamatuvar değişikliklerdir (12). Bir

noktadan sonra intestinal mukozal duvarın bütünlüğünün bozularak bakteri ve endotoksinlere karşı bariyer özelliğini kaybetmeye başlaması da, *bakteriyel translokasyona* ve sistemik enfeksiyonlara yol açar (35-37). Yaptığımız çalışmada deneysel intestinal obstrüksiyon oluşturulan deney hayvanlarında 24 saat sonra intestinal permeabilite anlamlı olarak artmıştır. Bu bulgu mukozal bariyerde meydana gelen hasarın göstergesidir. İndometasin uygulamasının kontrol grubuna göre anlamlı fark oluşturmaması ise 5 mg/kg dozunda mukozal bariyerin olumsuz yönde etkilenmediğini göstermektedir. Bunun yanısıra indometasin uygulaması ileus varlığında ortaya çıkan intestinal permeabilite artışını anlamlı derecede engellemiştir.

İntestinal obstrüksiyonda tıkalı barsak segmentleri sistemik enfeksiyonlar için bakteriyel bir rezervuar halini almaktadırlar. Bu durumda intestinal mukoza bariyer özelliğini kaybettiğinde sadece barsak florasının kontrol altına alınması bakteriyel translokasyonu engelleyememektedir. Translokasyon nedeni ile sistemik dokulardan en çok izole edilen bakteri ise *Escherichia coli* dir (29, 35, 38-40). Savunma duvarı barsak ve barsak dışı faktörlerden etkilenmektedir. Hemodinamik değişiklikler, hipotansiyon ve intestinal perfüzyonu etkileyen vazoaaktif ajanlar bakteriyel translokasyonu tetikleyebilmektedir (35). İntestinal obstrüksiyon başladıktan sonra enterik bakterilerin sayısı 4-6 saat içerisinde yaklaşık 100 kat artmaktadır. Tıkalı barsak segmentlerinden bakteriyel translokasyon başlamakta ve 24-48 saat içerisinde enterik bakteriler kan akımı ve diğer karın içi organlara ulaşmaktadırlar (20, 29, 41). İntestinal obstrüksiyon nedeni ile oluşan stazın da çeşitli mekanizmalar ile bakteriyel translokasyonu kolaylaştırdığı bilinmektedir (29). Ayrıca Literatürde intestinal obstrüksiyonlarda bakteriyel translokasyon oluşumunu inceleyen çalışmalar hayvan deneylerinin klinik çalışmalar ile uyumlu olduğunu göstermektedir. (23, 29, 42, 43). Çalışmamızda bu verilere dayanarak kültür amaçlı olarak kan ve lenf nodu örneklerinin alınması için 24. saat belirlenmiştir. Deneysel intestinal obstrüksiyon oluşturulan gruba ait kan ve mezenter lenf nodu kültürlerinde elde edilen üreme oranları, çalışmada elde edilen intestinal permeabilite değişikliklerine ait bulgular ile de uyumludur. Kültürlerde üreyen bakterilerin ağırlıklı *Escherichia coli* olması ve çekal flora ile uyumlulukları, intestinal kaynaklı olduklarını göstermektedir. Mukozal bariyer hasarı literatür ile de uyumlu olarak açıkça görülmektedir (29, 33, 44). Çalışmamıza ait bulgular intestinal obstrüksiyonda bakteriyel translokasyonun arttığını gösterebilir de mukozal bariyerin hangi mekanizmalar ile zarar gördüğünü tamamen açıklamak için yeterli değildirler. Elde ettiğimiz bulgular deneysel intestinal obstrüksiyon sonrası yapılan 5 mg/kg subkutan indometasin

uygulamasının bakteriyel translokasyonu azaltabileceği düşüncesini de desteklemektedirler.

Literatürde obstrüktif ileus fizyopatolojisinde intestinal dokuda ortaya çıkan inflamasyonun önemli rolü olduğundan bahsedilmektedir (14, 19). İntestinal lümen içerisine olan sıvı kaybının yanısıra, barsak duvarında meydana gelen ödem de, serbest peritoneal sıvı birikimine yol açmaktadır (45). İnflamasyon sırasında prostaglandinler, histamin ve serotonin gibi sekretuar fonksiyonları etkileyen çeşitli ajanların açığa çıkması da intestinal sıvı sekresyonunun artmasına neden olur (14, 15, 17, 18). Deneysel çalışmalarda ince barsak obstrüksiyonu sırasında endotoksin ve inflamasyonun önemli mediyatörlerinden olan prostaglandin seviyelerinde anlamlı yükselmeler gözlemlendiğinden fizyopatolojide önemli rolleri olabileceğini düşünülmektedir (16). Literatürde lipopolisakkaritlerin neden olduğu vasküler permeabilite değişikliklerine de prostaglandinlerin aracılık ettiğini savunan deneysel çalışmalar yer almaktadır (46). Bizim deneysel çalışmamız da intestinal obstrüksiyonda barsak duvarında gözlenen ödem ve inflamatuvar cevabın anlamlı şekilde arttığını göstermiştir. İndometasin inflamatuvar cevabı anlamlı şekilde azalsa da ödem üzerindeki olumlu etkisi istatistiksel olarak anlamlı boyuta ulaşmamıştır. Antiinflamatuvar tedavilerin ileusda sıvı sekresyonunu da azalttığını gösteren çalışmalar sonuçlarını inflamatuvar cevabın daha çok barsağın dış tabakalarında belirgin olması ile açıklamaya çalışılmaktadırlar. Ayrıca serozal tabakanın intestinal mukoza gibi belirgin bariyer özelliğine sahip olmaması üzerinde durulmaktadır. Ancak bizim çalışmamızda intestinal sekresyonlar değerlendirilmemiştir (12, 30).

İnce barsak obstrüksiyonlarında artan lümen içi basınç dokudan venöz sisteme yansımaya başlar. Kapiller hidrostatik basıncın yükselmesi dokuda ödemin artmasına ve arteriyel kan akımının da etkilenmesine neden olur (47-50). Lümen içi basınç artışının deney hayvanlarında hayatta kalımı da olumsuz yönde etkilediği bilinmektedir (48, 51, 52). Bu nedenle intraluminal sekresyonların ve distansiyonun azaltılması tedavide büyük önem taşımaktadır (53).

Histopatolojik değerlendirmeler intestinal obstrüksiyonlarda ince barsak dokusunda iltihabi infiltrasyon, ödem ve hipereminin anlamlı olarak arttığını göstermektedirler. İntestinal villus boyları da kısalmakta ve yapıları bozulmaktadır (21). Çalışmamızda biz de kontrol grubu ve deneysel ileus oluşturulan II. grupta literatür ile uyumlu bulgular elde ettik. Ancak indometasin kullanılan doz ve sürede iltihabi infiltrasyonu anlamlı biçimde azaltırken, ödem ve hiperemi üzerinde benzer etkileri anlamlı boyuta ulaşmamıştır. Ayrıca çalışmamızda ödem oluşumunu değerlendirmek için başvurulan yaş ve kuru ağırlıkların kar-

şılaştırılması metodunun sonuçları da skorlama metodu ile paralellikler göstermektedir. Ancak bu metodun sonuçları istatistiksel olarak anlamlı değişiklikler ortaya koyamamıştır.

Çalışmamızın sonuçları non-steroidal antiinflamatuvar ilaçların ileus tablosu üzerinde olumlu etkileri olabileceğini düşündürmektedir. Fakat günümüzde bu grup ilaçların kullanımını en çok kısıtlayan da özellikle gastrointestinal sistem üzerindeki yan etkileridir (28, 54, 55). Bu nedenle de yeni çalışmalar özellikle gastrointestinal yan etkileri daha az olan non-steroidal antiinflamatuvar ilaçların ge-

liştirilmesine yönelmiştir (16, 28, 54, 56). Çalışmamızda indometasin 5mg/kg dozunda ve tek seferlik uygulamada gözlenen olumlu etkilerinin yanısıra intestinal permeabilite, bakteriyel translokasyon ve histopatolojik değişiklikler açısından istenmeyen yan etkilere de yol açmamıştır. Takip eden çalışmalar da farklı dozlar ve farklı kullanım sürelerine ait etkilerin değerlendirilmesinin yerinde olacağı düşünülmektedir (27, 55). Siklooksijenaz tip II (COX<sub>2</sub>) inhibitörleri gibi daha az intestinal yan etkileri olan NSAİ ilaçların da deneysel ileusda etkilerinin değerlendirilmesi bu konuya çeşitli katkılar sağlayacaktır.

### Kaynaklar

1. Welch JP. General consideration and mortality in bowel obstruction. In: Welch JP, editor. Bowel obstruction: differential diagnosis and clinical management. Philadelphia: Saunders Company; 1990; p. 59-95.
2. Daly JM, Adams JT, Fantini GA, et al. Manifestations of gastrointestinal disease. In: Schwartz SI, editor. Principles of Surgery. 7th ed. New York: Mc Graw Hill Book Co.; 1999; p. 1054-1061.
3. Jones RS. The small intestine. In: Sabiston DC, editor. Textbook of Surgery. 15th ed. Philadelphia: Saunders Company; 1997; p. 909-923
4. Bumin O. Sindirim Sistemi Cerrahisi. Ankara: İlk- San Matbaası, 1986.
5. Maglinte DD, Kelvin FM, Rowe MG, et al. Small-bowel obstruction: Optimizing radiologic investigation and nonsurgical management. Radiology 2001; 218:39-46.
6. Mosley JG, Shoaib A. Operative versus conservative management of adhesional intestinal obstruction. Br J Surg 2000; 87: 362-373.
7. Miller G, Boman J, Shrier I, et al. Readmission for small-bowel obstruction in the early postoperative period: Etiology and outcome. Can J Surg 2002; 45:255-258.
8. Seror D, Feign E, Szold A, et al. How Conservatively Can Postoperative Small Bowel Obstruction Be Treated? Am J Surg 1993; 165:121-125.
9. Entee MG, Pender D, Mulvin D, et al. Current spectrum of intestinal obstruction. Br J Surg 1987; 74:976-980.
10. Mulvihill SJ, Pappas TN, Fonkalsrud EW, et al. Effect of somatostatin on experimental intestinal obstruction. Ann Surg 1988; 207:169-173.
11. Nelson TW, Ellis H. The spectrum of intestinal obstruction today. B J Clin Pract 1984; 38:249-251.
12. Nellgard P, Cassuto J. Inflammation as a major cause of fluid losses in small bowel obstruction. Scand J Gastroenterol 1993; 28:1035-1041.
13. Gittes GK, Nelson TM, Debas HI, et al. Improvement in survival of mice with proximal small bowel obstruction treated with octreotide. Am J Surg 1992; 163:231-233.
14. Quioque T, Gliick SN. Inflammatory changes proximal to obstructing lesions in the small intestine. Gastrointest Radiol 1985; 10:157-160.
15. Dirosa M, Giround JP, Wiloughby DA. Studies of the mediators of the acute inflammatory response induced in rats in different sites by carrageenan and turpentine. J Pathol 1971; 104:15-29.
16. Roscher R, Oettinger W, Beger HG. Bacterial microflora, endogenous endotoxin, and prostaglandins in small bowel obstruction. Am J Surg 1988; 155:348-355.
17. Bukhave K, Rask MJ. Prostaglandin E2 in jejunal fluids and its diagnostic value for selecting patients with indomethacin sensitive diarrhoea. Eur J Clin Invest 1981; 11:191-197.
18. Beubler E, Kollar G, Saria A, et al. Involvement of 5 hydroxytryptamine, prostaglandin E2 and cyclic adenosine monophosphate in cholera toxin induced fluid secretion in the small intestine of the rat in vivo. Gastroenterology 1989; 96:368-376.
19. Nellgard P, Jonsson A, Bojo L, et al. Small-bowel obstruction and the effects of lidocaine, atropine and hexamethonium on inflammation and fluid losses. Acta Anaesthesiol Scand 1996; 40:287-292.
20. Sagar PM, Macfie J, Sedman P, et al. Intestinal obstruction promotes gut translocation of bacteria. Dis Colon Rectum 1995; 38:640-644.
21. Akcay MN, Capan MY, Gundogdu C, et al. Bacterial translocation in experimental intestinal obstruction. J Int Med Res 1996; 24:17-26.
22. Doig CJ, Sutherland LR, Sandham JD, et al. Increased intestinal permeability is associated with the development of multiple organ dysfunction syndrome in critically ill ICU patients. Am J Respir Crit Care Med 1998; 158:444-451.
23. Deitch EA. Simple intestinal obstruction causes bacterial translocation in man. Arch Surg 1989; 124:699-701.
24. Kayaalp SO. *Tıbbi Farmakoloji*. 8th ed. Ankara: Taş Kitabevi; 1998.
25. Donald GP, John HK. Non-steroid antiinflamatuvar ilaçlar; Opioid olmayan analjezikler; Gutta kullanılan ilaçlar. In: Katzung BG editor. Temel ve Klinik Farmakoloji. 6th ed. İstanbul: Barış Kitabevi; 1995; p. 710-743.
26. Wallace JL, Cirino G. The development of gastrointestinal sparing nonsteroidal anti-inflammatory drugs. Trends Pharmacol Sci 1994; 15:405-406.
27. Yamada D, Deitch E, Specian RD, et al. Mechanisms of acute and chronic intestinal inflammation induced by indomethacin. Inflammation 1993; 17:641-662.
28. Reuter BK, Davies NM, Wallace JL. Nonsteroidal anti-inflammatory drug enteropathy in rats: Role of permeability, bacteria and enterohepatic circulation. Gastroenterology 1997; 112:109-117.
29. Edwin AD, William MB, Jing WM, et al. Obstructed intestine as a reservoir for systemic infection. Am J Surg 1990; 159:394-401.

30. Mac Gregor IL, Lavigne ME. Inhibition by indomethacin of intestinal distension induced secretion in the rat. *J Surg Res* 1979; 26:167-170.
31. Mizoguchi H, Ease S, Tanaka A, et al. Lack of small intestinal ulcerogenicity of nitric oxide-releasing indomethacin, NCX-530, in rats. *Aliment Pharmacol Ther* 2001; 15:257-267.
32. Bjarnason I, Macpherson A, Hollander D. Intestinal permeability: An overview. *Gastroenterology* 1995; 108:1566-1581.
33. Reis E, Kama NA, Coskun T, et. al. Effects of octreotide and a-tocopherol on bacterial translocation in experimental intestinal obstruction: a microbiological, light and electronmicroscopical study. *Hepatogastroenterology* 1997; 44: 656-663.
34. Conover WJ. *Practical Nonparametric Statistics*. 2nd ed. New York: John Wiley & Sons; 1980.
35. Edwin AB. The role of intestinal barrier failure and bacterial translocation in the development of systemic infection and multiple organ failure. *Arch Surg* 1990; 125:403-405.
36. Deitch EA. Does the gut protect or injures patients in the ICU? *Perspectives in Critical Care*. St Louis, Mo: Quality Medical Publishing Inc; 1988; 1:15-32.
37. Deitch EA. Infection in the compromised host. *Surg Clin North Am* 1988; 68: 181-197.
38. Cohn I Jr. Strangulation obstruction: Antibiotic protection. *Surgery* 1956; 39:630-641.
39. Deitch EA, Maejima K, Berg RD. Effect of oral antibiotics and bacterial overgrowth on the translocation of the GI-tract microflora in burned rats. *J Trauma* 1987; 25:385-392.
40. Deitch EA, Berg RD, Specian R. Endotoxin promotes the translocation of bacteria from the gut. *Arch Surg* 1987;122: 185-390.
41. Bishop RF, Allcock EA. Bacterial flora of the small intestine in acute intestinal obstruction. *Br Med J* 1960; 1:413-416.
42. Deitch EA. Simple intestinal obstruction causes bacterial translocation in man. *Arch Surg* 1989; 124:699-701.
43. Sedman PC, Macfie J, Sagar P, et al. The prevalence of gut translocation in humans. *Gastroenterology* 1994; 107: 643-439.
44. Akin ML, Uluutku H, Erenoglu C, et al. Hyperbaric oxygen ameliorates bacterial translocation in rats with mechanical intestinal obstruction. *Dis Colon Rectum*. 2002; 45:967-972.
45. Chappuis CW, Cohn I Jr. Intestinal obstruction. In: Fielding ML, Welch PJ, Moore FD. editors. *Clinical Surgery*. London: Churchill Livindstone; 1987; p. 32-40.
46. Fujii E, Irie K, Ogawa A, et al. Role of nitric oxide and prostaglandins in lipopolysaccharide-induced increase in vascular permeability in mouse skin. *Eur J Pharmacol* 1996; 297: 257-63.
47. Granger DN, Barrowman JA. Microcirculation of the alimentary tract. *Gastroenterology* 1983; 84:1035-1049.
48. Dabareiner RM, Sullins KE, Snyder JR. Evaluation of the microcirculation of the equine small intestine after intraluminal distention and subsequent decompression. *Am J Vet Res* 1993; 54:1673-1682.
49. Moore JN, Allen D, Clark SE. The pathophysiology of colic. In: Gordon BJ, Allen D, editors. *Colic management in the horse*. Lenexa, Kan: Veterinary Medicine Publishing Co.: 1988; p. 101-119.
50. Snyder JR. The pathophysiology of intestinal damage: effects of luminal distention and ischemia. *Vet Clin North Am Equine Pract* 1989; 5:247-70.
51. Lundin C, Sullins KE, White NA. Induction of peritoneal adhesions with small intestinal ischemia and distention in the foal. *Equine Vet J* 1989;21:451-558.
52. Öhman U. Studies on small intestinal obstruction. I. Intraluminal pressure in experimental low small bowel obstruction in cat. *Acta Chir Scand* 1975; 141:413-416.
53. Dabareiner RM, White NA, Donaldson LL, Effects of intraluminal distention and decompression on microvascular permeability and hemodynamics of the equine jejunum *Am J Vet Res* 2001; 62:225-236
54. Champion DG, Feng PH, Azurna T, et al. NSAID induced gastrointestinal damage. Epidemiology, risk and prevention with an Evaluation of the role of misoprostol. *Drugs* 1997; 53:6-19.
55. Sigthorsson G, Tibble J, Hayllar J, et al. Intestinal permeability and inflammation in patients on NSAIDs. *Gut* 1998; 43:506-511.
56. Tibble JA, Sigthorsson G, Foster R, et al. Comparison of the Intestinal Toxicity of Celecoxib, a Selective COX-2 Inhibitor, and Indomethacin in the Experimental Rat. *Scand J Gasrtoenterol* 2000; 35:802-807.

# Colectomy, open or laparoscopic: preliminary results

Koloktomi açık ve laparoskopik: ilk sonuçlarımız

Hatim Yahya Uslu<sup>1</sup>, Feza Karakayalı<sup>2</sup>, İbrahim Ethem Geçim<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Ufuk University Faculty of Medicine, Department of General Surgery

<sup>2</sup>Başkent University Faculty of Medicine, Department of General Surgery

<sup>3</sup>Ankara University Faculty of Medicine, Department of General Surgery

**Amaç:** Laparoskopik cerrahide kullanılan aletlerin çoğunu ithal eden ülkelerde yüksek maliyetler laparoskopinin kolorektal cerrahide kullanımını kısıtlamaktadır. Bu çalışma yeniden kullanılan aletlerle yapılmış laparoskopik kolektomilerin açık tekniikle erken dönem sonuçları ve maliyet analizi açısından karşılaştırılmasının yapıldığı olgu-kontrol çalışmasıdır.

**Yöntem:** Kasım 1999 ve Aralık 2001 tarihleri arasında 17 laparoskopik kolon rezeksiyonu uygulandı. Yaş, cins, preoperatif ASA skoru ve lezyonun histopatolojisi açısından uygun, aynı zaman aralığında açık kolon rezeksiyonu geçirmiş hastalardan bir kontrol grubu oluşturuldu. Bu iki grup ameliyat süresi, hastanede kalış süresi, postoperatif komplikasyonlar, çıkarılan dokulardaki lenf nodu sayıları ve maliyet analizi açısından karşılaştırıldı.

**Bulgular:** Ortalama hastanede kalış süresi laparoskopik grupta  $7.2 \pm 1.5$  gün iken açık grupta  $10.9 \pm 2.6$  gündü. Diseke edilen lenf nodu sayıları ( $11.3 \pm 3 / 13.7 \pm 2.4$ ) ve maliyet analizi ( $1594.9 \pm 500.6 \$ / 2304.4 \pm 647.7$ ) açısından laparoskopik ve açık gruplarda istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı.

**Sonuç:** Sonuç olarak Türkiye'de yeniden kullanılabilen aletlerle laparoskopik kolektomilerin yapılması mevcut fiyatlandırma politikalarıyla güvenli, uygun ve tasarruflu bir yöntemdir.

Anahtar sözcükler: **Laparoskopi, kolektomi, maliyet**

**Aim:** In countries, which import most of the surgical equipments, high costs further restrict the use of laparoscopy in colorectal surgery. In this study, the short term results and the cost analysis of laparoscopic colectomies in which the re-usable equipment had been used was compared with the open technique, in a case-control study.

**Methods:** Between November 1999 and December 2001, 17 laparoscopic colon resections were performed, each laparoscopic case was matched for age, gender, pre-operative ASA score and the histopathology of the lesion with control patients undergoing the equivalent open procedure in the same period. Operation times, length of hospital stay, post-operative complications, number of lymph nodes in harvested specimens and cost analysis were compared between these two groups.

**Results:** Mean hospitalization period was  $7.2 \pm 1.5$  days in the laparoscopy group and  $10.9 \pm 2.6$  days in the open group. No statistically significant differences were found in regard of dissected lymph node numbers,  $11.3 \pm 3$  vs  $13.7 \pm 2.4$  and cost analysis,  $1594.9 \pm 500.6$  US dollars vs  $2304.4 \pm 647.7$  US dollars between the laparoscopic and the open groups.

**Conclusion:** It is concluded, on condition that using the re-usable equipment, it is safe, feasible and cost effective to perform laparoscopic colectomies in Turkey with the current pricing policy.

Key words: **Laparoscopy, colectomy, cost**

As successful outcomes have been obtained in operations like cholecystectomy, appendectomy and hernia repair by the laparoscopic technique, the procedures have become accepted worldwide. The growing experience in laparoscopic surgery expanded the indications and more complicated operations were successfully done with this technique. Even, the laparoscopic colon operations have been started in the surgical treatment of not only benign but also malignant colonic diseases (1,2). With the advantages of less post-operative pain, shorter hospitalization time, early return to work and better cosmetic results, laparoscopic

Received: 31.08.2006 • Accepted: 05.10.2006

Corresponding author

Dr. Hatim Yahya Uslu  
Ufuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Anabilim Dalı  
Tel : (312) 204 41 08  
E-mail address : edamahmoud@yahoo.com



**Table 1.** The features of the patients in Laparoscopic (LC) and Open colectomy (OC) groups

	LC Group n=17	OC Group n=17
Gender (Male/Female)	6/9	6/9
Age (mean)	58	58
ASA I	7	7
ASAI	7	7
ASAI	3	3
Length of hospital stay (day)	7.2	10.9
Total cost (US dollar)	1594	2304

technique in colon surgery have become an important alternative to the traditional open abdominal surgery (3). In addition, it was revealed in experimental animal models that laparoscopic colon resections alters the stress and immune system of healthy rats less than open resections (4). Another reported advantage of the laparoscopic technique is the faster post-operative recovery of the pulmonary functions compared with the conventional open surgery (5).

However, in developing countries, the high costs related to the imported laparoscopic instruments make the advantage of laparoscopic procedure over the open procedure controversial. In papers coming from western world, longer operating time looks the most important contributor to the increased cost of each operation especially in cases converted to open surgery (6). On the other hand, neither the operating room hourly prices nor the charge of surgeons are high in most developing countries. Contributing factors to cost analysis may therefore be changing among countries.

In this ongoing study we aimed to compare the short term outcomes and cost analysis between the open and the laparoscopic technique of colon surgery in a university hospital set up in Turkey, where the instruments are mostly reusable.

## Materials and Methods

Between November 1999 and December 2001, 17 laparoscopic colon resections were performed, in this case-control study, each laparoscopic case was compared with control patients undergoing the equivalent open procedure in the same period matched for age, gender, pre-operative ASA score and the pathology. Operation times, length of hospital stay, post-operative complications, histopatholog-

**Table 2.** The indications and the operations in the Laparoscopic (LC) and Open colectomy (OC) groups

	LC Group n=17	OC Group n=17
Adenocarcinoma-Left colon	5	5
Adenocarcinoma-Right colon	4	4
Adenocarcinoma- Sigmoid	4	4
Rectal prolapsus	3	3
Constipation	1	1
Left hemicolectomy	6	6
Right hemicolectomy	4	4
Anterior resection	4	4
Ant. Resection + rectopeksia	3	3

ic results mainly the number of dissected lymph nodes and cost analysis were compared between these two groups.

For the total cost analysis, the receipts of all the equipments that were used in surgery added to the hospital expenses including preoperative blood work, hospitalization and stay in the intensive care area.

In all laparoscopic operations "laparoscopy-assisted" technique were used. There were six male and nine female patients with a mean age 58+/-11.3 (range, 30 to 74 years). The pre-operative ASA scores of all the patients were evaluated and a mean value of 1.76 +/- 0.7 was found in each group (Table 1). The primary colon diseases were malignant in 13 and benign in 4 patients in each group. As it was a case control study the indications for surgery were also similar in both groups with 4 sigmoid, 5 left colon, 4 right colon carcinomas, 3 rectal prolapsus and 1 intractable constipation (Table 2). All the open and laparoscopical operations were done by the same surgeon deliberately as uniform as possible. The mean post-operative patient follow-up periods were 12.2+/-8.5 months in the laparoscopic and 14.7+/-7.6 months in the open surgery groups. The patients with malignant diseases were examined in every 3 months and then on every 6 months until 3 years with physical examination, tumor markers, colonoscopy and computerized tomography against the probability of local or systemic recurrences.

Student's t test was used for the statistical analysis and differences were assumed to be significant if the resulting p value was less than 0.05.

## Results

The mean operation time was 178+/-43 hours in the laparoscopy group and 112+/-28 hours in the open surgical group (p<0.05). Blood transfusions were not required

in either groups during or after surgery. There was only one conversion to the open surgery in the laparoscopy group due to adhesions and ureteral exposure problem in a female patient who had a myomectomy operation previously. Therefore, the conversion rate was 5.5% in our series.

Mean hospitalization period was 7.2 $\pm$ 1.5 days in the laparoscopy group (range, 5-10 days) and 10.9 $\pm$ 2.6 days in the open group (range, 8-16 days) ( $p < 0.05$ ).

In both groups, an intravenous line was inserted for the post-operative patient control analgesia with Meperidine. There was no post-operative mortality. As a morbidity, one urinary tract and one wound infection were observed in the laparoscopy group. In the open surgery group, there were 3 surgical wound infections and in one patient, atelectasia was found to be the reason of the post-operative fever which resolved uneventfully.

The cost analysis was calculated as US dollars using the daily rate of exchanges and the mean cost was found to be 1594.9 $\pm$ 500.6 USD (range, 777-2643 USD) in the laparoscopy group whereas it was 2304.4 $\pm$ 674.7 USD (range, 1079-3054 USD) in the open surgery group ( $p > 0.05$ ).

Regarding to the histopathologic examination of the surgical specimen, the mean number of dissected lymph nodes of the mesocolon was 11.3 $\pm$ 3 (range, 6-18) in the laparoscopy and 13.7 $\pm$ 2.4 (range, 10-18) in the open surgery groups ( $p > 0.05$ ).

During the follow-up period no local or systemic recurrences were detected in patients with malignant diseases.

## Discussion

In 1991, Cooperman had reported the first laparoscopic right hemicolectomy and in the same year the first laparoscopic sigmoid resection was also published by Fowler et al. (7,8). Afterwards, laparoscopic approaches in both benign and malignant colon diseases have begun to appear in the literature (1,2,9). With the increasing experience and patient numbers, recent studies have revealed that laparoscopic colectomy is a safe alternative with low operative conversion, morbidity and mortality rates (10).

Although, the laparoscopic cholecystectomy, inguinal hernia repair, appendectomy and hiatus hernia operations are routinely done in many centers, the experience in laparoscopic colon surgery is very limited in Turkey. As a restricting factor, the high costs of the imported laparoscopic special equipments play a major role besides the need of distinctive training and experience.

The costs of a laparoscopic colon resection reaches extremely high amounts by using the disposable single-use equipments, however the cost should be lowered with preferring the reusable ones. Nevertheless, the shorter hospital stay, less need of additional therapies in related to the

lower morbidity rates may reduce the cost in laparoscopic technique's favors. The results of our study have supported this hypothesis and although the difference was statistically insignificant, the cost was found to be lower in the laparoscopically treated group but it should be emphasized that higher operation times do not alter the total cost of the procedure as the operating room prices are not taken into account on a hourly basis in our country.

The cost analysis was done very attentively to include all the drug and equipment prescriptions related to the operation in the pre and post-operative period.

In most of the reported clinical studies, the morbidity rates are similar between laparoscopic and open colon surgery (10) but in few, higher complication rates have also been notified (11). Denying the possible role of experience and special training of the colorectal surgeons on complication rates is unnecessary. The complications should be prevented or minimized by allowing these particular operations to be done by the surgeons, experienced in both colorectal and laparoscopic surgeries. In our series, as a result of the higher wound infection rate in the open surgery group, the post-operative morbidity seems to be lower in patients with laparoscopic approach. Anastomotic leakage or intra-abdominal abscess had revealed in neither groups.

The open conversion rate of the laparoscopic colon surgery is between 10-25% in the literature. In a recent prospective non-randomized study, 150 laparoscopic colon surgeries were compared with 160 open abdominal colon resections with a 8.6% overall conversion rate and it was determined that the rate was fall down to 4% in the latter 50 operations from 19.3% which was encountered in the first 30, emphasizing the importance of experience (10).

Mostly, the conversions are raised from hemorrhage, defective anastomosis, adhesions, the mobilization problems of splenic flexure or the rectum and obesity. In our series, the only conversion (5.5%) was done as a result of a exposure problem in a previously myomectomized patient.

The suspicion of inappropriate oncologic surgery remained the major controversial issue for many years, regarding to the laparoscopic colon surgery especially in malign diseases. However, in clinical studies comparing the open and the laparoscopic technique, no statistically significant oncologic follow-up difference was found (10,12,13). We also observed that the number of dissected mesocolonic lymph nodes and the tumoral distance to the resection lines were similar in both groups. Although we have not encountered any local recurrence or systemic metastasis, the follow-up period is not long enough for making a comment but it should be emphasized that

the oncologic surgical criteria that must be applied for a curative resection of a malignant disease, such as, wide resection, no manipulation of the tumor, radical lymph node dissection and proximal ligation of the mesenteric vessels are also applicable by the laparoscopic technique. A similar outcome expectation in the long term follow-up sounds logical even for the malign diseases when the

operation is done with an appropriate laparoscopic approach.

As a conclusion, even in developing countries by stipulating the reusable instruments, laparoscopic colon surgery is an important alternative for not only benign but also for malign diseases with lower cost, shorter hospital stay and less infection rates.

#### References

1. Philips EH, Franklin M, Carrol BJ, et al: Laparoscopic colectomy. *Ann Surg* 1992; 216: 703-708.
2. Franklin ME, Ramos R, Rosenthal D, et al: Laparoscopic colonic procedures. *World J Surg* 1993; 17: 51-56.
3. Lacy AM, Garcia-Valdecasas JC, Pigue JM, et al: Short term outcome analysis of a randomized study comparing laparoscopic vs open colectomy for colon cancer. *Surg Endosc* 1995; 9: 1101-1105.
4. Kuntz C, Wunsch A, Bay F, et al: Prospective randomized study of stress and immune response after laparoscopic vs conventional colonic resection. *Surg Endosc* 1998 Jul;12(7):963-967.
5. Milsom JW, Bohm B, Hammerhofer KA, et al: A prospective, randomized trial comparing laparoscopic versus conventional techniques in colorectal cancer surgery: a preliminary report. *J Am Coll Surg* 1998 Jul;187(1):46-54.
6. Fleshman JW, Fry RD, Birnbaum EH, et al: Laparoscopic assisted and minilaparotomy approaches to colorectal diseases are similar in early outcome. *Dis Colon Rectum* 1996;39:15-22.
7. Cooperman AM, Katz V, Zimmon D, et al: Laparoscopic colon resection: a case report. *J Laparosc Endosc Surg* 1991; 1: 221.
8. Fowler DL, Sharon AW: Laparoscopy-assisted sigmoid resection. *Surg Lap Endosc* 1991; 1: 3.
9. Fielding GA, Lumley J, Nathanson L, et al: Laparoscopic colectomy. *Surg Endosc* 1997; 11: 745.
10. Lezoche E, Feliciotti F, Paganini AM, et al: Laparoscopic colonic resections versus open surgery: a prospective non-randomized study on 310 unselected cases. *Hepatogastroent* 2000; 47: 697-708.
11. Senagore AJ, Luchtefeld MA, MacKeigan JM, et al: Open colectomy versus laparoscopic colectomy: are there differences. *Am Surg* 1993; 59: 549-554.
12. Santoro E, Carlini M, Carboni F, et al: Colorectal carcinoma: laparoscopic versus traditional open surgery. A clinical trial. *Hepato-Gastroent* 1999; 46: 900-904.
13. Yamamoto S, Watanabe M, Hasegawa H, et al: Oncologic outcome of laparoscopic versus open surgery for advanced colorectal cancer. *Hepato-Gastroent* 2001; 48: 1248-1251.

# Benign prostat hiperplazisi (BPH) ve apoptozis

Benign prostatic hyperplasia (BPH) and apoptosis

Talat Yurdakul, Selçuk Güven

Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı, Konya

Apoptozis programlanmış hücre ölümü olarak tanımlanır. Prostat büyümesi ve gelişmesi, hücre ölümü ve proliferasyonu arasında denge sağlayan androjenik kontrolün etkisi altındadır. BPH'daki prostat büyümesini inceleyen çalışmalar; stroma ve epitelyal komponentler arasındaki hücre proliferasyonu ve apoptozis dengesini sağlayan moleküler mekanizmalarda oluşan bozukluğun BPH ile karakterize anormal glands büyümesinin altında yatan sebep olduğunu göstermektedir. BPH'nın medikal tedavisi,  $\alpha_1$  adreno reseptör (AR) blokörlerinin prostatik düz kasların relaksasyonuna bağlı veya  $5\alpha$  redüktaz inhibitörlerinin glandı küçültmesine bağlı etkileriyle şikayetlerin giderilmesini hedefler. Birincil etki mekanizmaları dışında,  $\alpha_1$  adreno reseptör (AR) blokörlerinin ve  $5\alpha$  redüktaz inhibitörlerinin prostat hücrelerinde apoptozisi de indükledikleri gösterilmiştir. Bu makalede BPH'nın medikal tedavisinde kullanılan ilaçlar ile apoptotik etkileri gözden geçirilmiştir.

Anahtar sözcükler: **prostat, apoptozis, medikal tedavi**

Apoptosis is defined as programmed cell death. Prostate growth and development is under androgenic control, which maintains a balance between cell death and cell proliferation. Studies on the dynamics of prostate growth in BPH indicate that disruption of the molecular mechanisms that regulate apoptosis and cell proliferation among the stroma and epithelial components may underlie the abnormal growth of the gland that characterizes BPH. Medical treatment of benign prostate hyperplasia (BPH) targets relief of symptoms by causing either relaxation of the prostatic smooth muscle with  $\alpha_1$  adrenergic blockade, or shrinkage of the gland with  $5\alpha$ -reductase inhibitors. Out of their primary effect, both  $\alpha_1$  adrenergic blockers and  $5\alpha$ -reductase inhibitors induce apoptosis in the prostate gland. Here we reviewed the medical therapies of BPH and their apoptotic effects.

Key words: **prostate, apoptosis, medical therapy**

**E**lli yaş üstü erkeklerin yaklaşık %50'sinde BPH'ya bağlı tedavi gerektiren şikayetler gelişir (1). Benign Prostat Hiperplazisi (BPH), prostat bezinin epitelyal ve stromal (düz kas) komponentlerinin proliferasyonu sonucu gelişen prostat büyümesidir (2). BPH'da statik ve dinamik nedenlerle mesane çıkış obstrüksiyonu ve alt üriner sistem semptomları gelişir. Düz kas kitlesinin artmış basısı statik,  $\alpha_1$  adreno reseptör aracılı artmış düz kas tonusu dinamik obstrüksiyona neden olur.

Prostat fizyolojik düzeyde androjenler varlığında, proliferasyon ve programlanmış hücre ölümü (apoptozis) arasındaki denge nedeniyle sabit hacimde kalır. Androjenler bu dengelyi epidermal growth faktör (EGF), bazik fibroblast growth faktör (bFGF), insülin-like growth faktör ve tümör growth faktör- $\beta_1$  (TGF- $\beta_1$ ) aracılığı ile sağlarlar (3, 4). BPH'da bu moleküler düzenleyici mekanizmanın hücre proliferasyonu lehine bozulması nedeniyle prostatın büyümesi ortaya çıkar. Sağlıklı prostatta stroma epitel oranı 2,7:1 iken, semptomatik BPH'da 5:1'dir (5, 6). Literatürde BPH tedavisinde kullanılan ajanların etkilerini düz kaslar üzerin-

Geliş tarihi: 14.04.2005 • Kabul tarihi: 25.04.2006

Yazışma adresi

Selçuk Güven  
Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı 42080  
Meram, Konya  
Tel : (533) 251 63 39  
Faks : (332) 223 61 81  
E-posta adresi : selcukguven@selcuk.edu.tr

den ve proliferasyonu etkileyerek yaptıkları bildirilmiştir. Son yıllarda bu etkilerin yanısıra BPH şikayetlerini giderirken apoptozisin de önemli olduğu anlaşılmıştır. Bu makede günümüzde yaygın olarak kullanılan medikal tedavi seçenekleri ile apoptotik etkileri gözden geçirilmiştir.

### Apoptozis

Apoptozis çok hücreli organizmaların genetik kopyasında varolan öz kıyım programının aktivasyonuna bağlı gelişen, fizyolojik hücre fonksiyonlarının geri dönüşsüz kaybı, programlanmış hücre ölümüdür. Bu sayede hücrelerin proliferasyonları kontrol altında tutulur. Embriyogenez sırasında parmakların ayrılmasından, sindirim sisteminin lümeninin oluşmasına, immün sistemin düzenlenmesine kadar yaşamın her safhasında karşılaştığımız bir olaydır.

Apoptoziste hücre küçülür, yoğun hale gelir, çevreyle olan normal temasını kaybeder. Nükleer değişiklikler, piknozis (nükleer yoğunlaşma), kromatin marjinasyonu ve karyoreksisi (nükleer bozulma) içerir. Mitokondri veya diğer organellerde şişme olmaz, lizozomlar sağlam kalır ve apoptotik cisimcikler şekillenir. Hücreleri tek tek tutar. Apoptozis indüksiyon, efektör faz, degradasyon fazı ve fagositik fazdan oluşur.

Apoptoziste enflamasyon oluşmaz. Embriyogenez sırasında programlı hücre kaybı, menstrüel siklus esnasında endometriyumun hormon bağımlı involüsyonu ve sitokin azlığından immün hücrelerin ölümü gibi fizyolojik olaylarda görülür. Apoptozis, organizmada hücrelerin gelişigüzel büyümesini önler. Hücrelerde kanseröz büyümeye neden olabilecek, akkiz genetik değişikliklerde ölüm mekanizmaları aktive olur. İrradyasyon ve viral enfeksiyon gibi patolojik olaylarda da farklı şekillerde karşımıza çıkabilir. Apoptozis aynı zamanda çok hücreli organizmaların, kendinden olmayana karşı geliştirdiği savunma mekanizmasıdır. Eğer bir hücre virüsle enfekte olduğunda kendi öz kıyımını gerçekleştirirse, geride kalan organizmaları virüsün yayılmasından koruyabilir; viral hepatitlerde görülen Councilman cisimcikleri apoptozise örnektir.

Klasik hücre ölümü olan nekroz, apoptozisten farklıdır. Nekroz şiddetli bir travma, zararlı bir uyarı ile meydana gelir. Genellikle gruplar halinde hücreleri etkiler. Morfolojik olarak endoplazmik retikulum ve mitokondride dilatasyon, plazma membranının iyon transportunun bozulması, hücrelerin şişmesi ve lizisi tipiktir. Hücrelerin parçalanması ile hücre içeriği ve lizozomal enzimler ekstrasellüler ortama dökülür. Bu enzimler de komşu hücre ve dokuları zedeleyerek inflamatuvar yanıtı yol açarlar.

Anoikis (Yunanca evsiz) hücrenin çevresindeki hücreler ve ekstrasellüler matriksle olan bağlantılarının kesilmesidir. Anoikis sonucu hücre içine, hücre yaşamını devam ettirmek için gerekli uyarılar ulaşamaz ve apoptozis indüklenir.

Apoptozisin uyarılma ve oluşum sürecinde birçok genin adı geçmektedir ancak p53, bax gibi proapoptotik ve bcl-2 gibi anti apoptotik genler en iyi bilinenlerdendir. Bu genlerin uyumlu çalışması ile apoptozis süreci devam etmektedir. Bu uyumun bozulmasında ise, bu genler onkogen gibi hareket etmekte ve hücre proliferasyonunun kontrolü kaybolmaktadır (7).

Tüm apoptozis uyarıcı yollar, proteinleri aspartat rezidülerine bölen, sistein proteazları (kaspazlar) ile olan ortak hücre yıkımı işleminde birleşir. Apoptotik uyarıya karşı mitokondrial membranlar arasında bulunan sitokrom c, sitozole salınır ve kaspazların aktivasyonunu tetikler. Kaspazların aktivasyonu ile DNA tamirinde görevli proteinler ve hücre döngüsündeki regülatuar proteinler yıkılır. Yapısal proteinlerin yıkımı ile proteolitik klivaj oluşur (8, 9).

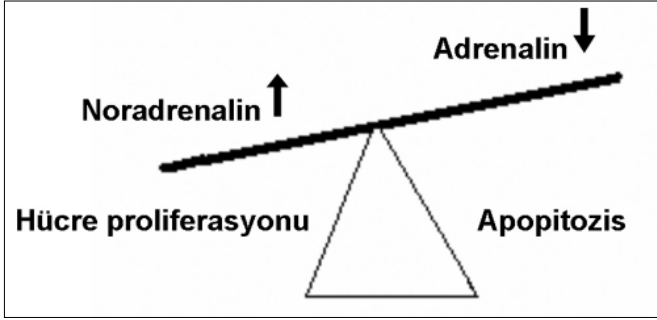
### Adrenoreseptörler

Çeşitli non-prostatik dokularda  $\alpha 1$  adrenoreseptör agonistlerinin sellüler hipertrofi ve proliferasyona neden olduğu gösterilmiştir. Her ne kadar prostat düz kas hücre kültürlerinde  $\alpha 1$  adrenoreseptör agonistlerinin bu etkisi gösterilememişse de, bu olay hücre kültürlerinde  $\alpha 1$  adrenoreseptör ekspresyonunun hızla kaybolmasına bağlanabilir. Ayrıca non-prostatik dokularda  $\alpha 1$  agonistler apoptozisi önlemektedir (Şekil 1). Hücre kinetik çalışmalarında yaşanan prostatta hücre proliferasyonu ile apoptozis arasındaki dengenin bozulmasının neoplastik gelişmeye yol açtığı bildirilmiştir. Antiapoptotik faktörlerden Bcl-2 salınımının artması ile hücre ölümünün bloke edildiği ve hücre proliferasyonun arttığı gösterilmiştir. Nitekim Bcl-2'nin fazla salınması prostatik tümörlerin hormona cevapsız daha kötü prognoza progresyonuna neden olur (9). Bcl-2 antiapoptotik etkisini sitokrom-c salınımını inhibe edip kaspazları baskılayarak gösterir (10).

Transforming Growth Faktör- $\beta 1$  (TGF- $\beta 1$ ) epitelyal hücre proliferasyonu ve diferansiyasyonundan, apoptozis, ekstrasellüler matriks yapım ve yıkımına kadar değişik işlevleri olan çok işlevli bir polipeptiddir. Hiperplastik prostatdaki salgılayıcı epitel hücreleri, artmış proliferasyona karşı, TGF- $\beta 1$  üretimini artırarak prostatın daha fazla büyümesini engellerler. TGF- $\beta 1$  fizyolojik düzeylerde androjen varlığında bile prostat epitel hücrelerinde apoptozisi uyaran anahtar bir role sahiptir. İnsan benign prostat epitelinde güçlü antiproliferatif ve sitotoksik etkileri vardır.

### Androjenler

Androjenler prostatın büyümesini ve fonksiyonunu etkilerler, eksikliklerinde prostat bezi küçülür. Androjenler prostat bezindeki dengeyi büyüme faktörleri üzerinden sağlarlar. Bu faktörler, epidermal growth faktör (EGF), basic fibroblast growth faktör (bFGF), insülin like growth



**Şekil 1.**  $\alpha 1$  adrenoreseptör agonistleri sellüler hipertrofi ve proliferasyona neden olur.

faktör ve TGF- $\beta_1$ 'dir (4). Androjen yoksunluğu bu büyüme faktörlerinin aynı zamanda vasküler endotelial büyüme faktörünün azalmasına neden olur ve prostatın büyümesi engellenir (36). TGF- $\beta_1$  salınımı hücre proliferasyonunu inhibe eder ve apoptozisi arttırır (3). TGF- $\beta_1$  salınımı androjenlerden negatif etkilenmektedir (23).

#### BPH medikal tedavisinde apoptozis etkisi

BPH'nın medikal tedavisinde kullanılan iki önemli ilaç grubundan  $5\alpha$  redüktaz inhibitörleri prostat büyümesi ve fonksiyonunda etkili olan Dihidrotestosteronun, Testosterondan dönüşümünü engelleyerek androjen yokluğuna neden olarak etki ederler.  $\alpha 1$  adrenoreseptör (AR) antagonistleri (blokörleri) ise prostat ve prostat kapsülündeki reseptörleri bloke ederek stromal düz kas gevşemesine neden olurlar.  $\alpha 1$  blokörlerden Doksazosin ve Terazosin kinazolin derivesi, Tamsulosin ise sulfonamid grubudur.

BPH tedavisi ve apoptozis ilişkisini ilk kez Kerr ve Searle 1973'de ratlarda kastrasyon sonucu prostat küçülmesinde göstermişlerdir (11). Denmeade androjenlerin hem hücre proliferasyonunu artırıcı olduğunu hem de hücre ölümünü yavaşlattığını bildirmiştir (12).

1993'de Shao, 1995'de Rittmaster, rat prostatında finasterid ve kastrasyonun apoptotik etkilerini karşılaştırdılar. Her iki çalışmada da finasteridin apoptotik etkisinin olduğunu ancak kastrasyonun daha etkili olduğu bildirildi (13, 14). 1996'da Rittmaster ve arkadaşları yaptıkları klinik çalışmada DNA kırıkları ve tTG boyaması ile finasteridin BPH'de apoptozis yüzdesini arttırdığını gösterdiler (15, 16). 1997'de Marks ve arkadaşları BPH'lı hastalarda 6 ay finasterid tedavisi sonrasında gland epiteline %55'lik bir küçülme olduğunu, stromanın ise çok az etkilendiğini yayınladılar (17).

Önceleri  $\alpha 1$  AR antagonistlerinin obstrüksiyonun dinamik komponentlerinden prostatik düz kas tonu ve ürethral direnci azaltarak, BPH'ya bağlı semptomların kısa dönem giderilmesinde etkili oldukları varsayıldı. Yapılan geniş tabanlı çalışmalar bu tedavinin uzun süreli kullanımının

faydalarının uzun dönem devam ettiğini ve  $\alpha 1$  AR antagonistlerinin dinamik etkilerinin yanında statik etkilerinin de olabileceğini düşündürdü (18).

Yang ve arkadaşları deneysel hiperplastik prostat modelinde Doksazosinin prostatik stromal dokuda apoptozise neden olduğunu ancak epitelyal hücre proliferasyonunu etkilemediğini gösterdiler (19).

Kyprianou ve arkadaşları 1998'de doksazosin kullanan hastalarda (6 mg/gün) tedavi öncesi aldıkları prostat doku biyopsisi ile tedavi başlangıcından 2 ile 19 ay sonrası aldıkları biyopsileri karşılaştırdılar. Proliferasyonu Ki-67 immün boyama, apoptozisi TUNEL assay ve düz kas hücre-sini de  $\alpha$ -aktin ve desmin immünreaktivitesi ile belirlediler. Tedaviye başladıktan sonraki 3. ayda apoptotik indekste (pozitif boyanan hücreler/toplam hücre) dramatik bir artış saptarken, Ki-67 immün boyama ile proliferatif indekste (pozitif boyanan hücreler/toplam hücre) anlamlı bir değişiklik görülmediğini bildirdiler (20).

Chon ve arkadaşları 1999'da yaptıkları çalışmada Doksazosin ve Terazosin tedavisini kontrol grubu ile karşılaştırdılar. Sonuçlar çeşitli tedavi süreleri için ayrı ayrı değerlendirildi. İki tedavi grubunda da proliferatif indeks stromal ve epitelyal komponent için kontrol grubu ile farklı bulunmadı. Apoptotik indeks epitelyal ve stromal komponent için birinci ayın sonunda Terazosin ve Doksazosin grubunda kontrol grubuna göre belirgin olarak artmıştı. Maksimum etki 1-5. aylar arasında saptandı. 6-12. aylar arasında apoptotik indekste istatistiksel olarak anlamlı olmayan geçici bir azalma varken, 12-36. aylar arasında apoptotik indekste istatistiksel anlamlı seviyelere ulaşan ek bir artış gözlemlendi. Çalışmada BPH dokularının Masson-Trikrom boyası ile gösterilen düz kas komponentinde ciddi bir azalma vardı ve stromal düz kas hücrelerinin apoptozisi  $\alpha$ -aktin salınımının önemli derecede azalması ile gösterildi. Bu azalmanın %50'si ilk bir ay içinde olmaktadır ve bu azalma istatistiksel olarak anlamlı kalmaya uzun süreli tedavi boyunca da devam etti. Her iki grup için AUA semptom skorlarındaki düzelme ile stromal apoptotik indekste artış arasında anlamlı ilişki varken, epitelyal apoptozis ile semptom skoru arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştı (21). Yine Türkeri ve arkadaşları klinik çalışmalarında kısa süreli (4 hafta) doksazosin tedavisi sonrası apoptozisin indüklendiğini saptadılar (22).

Bu çalışmalar sonucunda  $\alpha$  AR antagonistlerinin BPH dokusunu apoptozis için sensitize ettiği, ilk aylardaki apoptozis artışından sonra dokunun bir refraktör periyoda girip göreceli olarak hemostazise kavuştuğu, tedavinin birinci yılından sonra apoptotik etkinin tekrar başladığı söylenebilir.

Glassman ve arkadaşları 2001'de yaptıkları çalışmada terazosin, finasterid ve kombinasyon tedavisi (terazosin + finasterid) alan hastaları karşılaştırdılar. Her üç grupta da apoptotik indeks, kontrol grubuna göre yüksekti ve kombine tedavi alan grupta tek terazosin veya finasterid alan gruba oranla apoptotik indekste ek bir artış vardı. Tek finasterid alanlarda epitelyal apoptotik indeks yalnız terazosin alanlardan daha yüksekti. Her üç grupta kontrol grubuna göre TGF- $\beta$ 1 doku immünreaktivitesinde belirgin artma vardı ve tedavi grupları arasındaki fark anlamlı değildi. Bu sonuçlarla  $\alpha$  blokör veya finasterid tedavisine karşı indüklenmiş prostatik apoptozis cevabının altındaki potansiyel moleküler mekanizmayı TGF- $\beta$ 1'in up-regülasyonu ile açıklanabileceğini bildirdiler (23). Erdoğan ve arkadaşlarının dört tedavi seçeneğini karşılaştırdıkları klinik çalışmalarında ise  $\alpha$ -1 AR antagonistlerinin stromal apoptozise daha etkin olduğu, kombine tedavinin apoptotik etkisinin ise tek  $\alpha$ -1 AR antagonisti tedavisine üstünlüğü olmadığını belirtti (24, 25).

Kyprianou ve arkadaşlarının hormona dirençli prostat kanser hücre kültürlerinde (PC-3 ve DU-145) ve prostat düz kas hücre kültüründe (SMC-1) yaptıkları çalışmada terazosin ve doksazosinin PC-3 kanser hücrelerinin viabilitesini azalttığını, yalnızca Doksazosinin PC-3'te belirgin hücre ölümüne yol açtığını ayrıca doksazosinin SMC-1 prostat stromal düz kas hücrelerinde belirgin apoptotik aktivite gösterdiğini bildirdiler (26). Çalışmada Tamsulosin ne kanser hücrelerinde ne de benign prostat düz kas hücrelerinde viabiliteyi azaltmamıştı. Bu sonuçlar doksazosin ve terazosinin apoptotik etkilerinin  $\alpha$ -reseptör blokajı nedeniyle değil moleküler yapılarından kaynaklandığını gösteriyordu; çünkü yine bir  $\alpha$ -1 blokör olan tamsulosinin apoptotik etkisi yoktu.

$\alpha$ -1 blokörlerden doksazosin ve terazosin quinazoline deriveleri, tamsulosin ise sulfonamid grubudur. Prostat kanser hücreleri alfa reseptörü içermezler. Kinazolin derivesi  $\alpha$ -1 AR antagonistlerine cevap olarak caspase-3 aktive olur ve TGF- $\beta$ 1 sinyali ile apoptozis başlar (27). Apoptotik etki alfa blokajı ile ilgili değil, quinazoline çekirdeği ile ilgilidir. Sülfanomid grubu alfa blokerlerin apoptotik etkisi yoktur (8).

Keledjian ve arkadaşları çalışmalarında, alfa blokör tedavisi alırken prostat kanseri saptanan olguların cerrahi spesmenleri ile tedavi almayan grup karşılaştırıldığında apoptotik indekslerinin anlamlı olarak arttığını, mikrodamar yoğunluğunun antianjiyogenik etki göstermek üzere belirgin azaldığını gösterdiler. Doku PSA immünreaktivite-leri ise belirgin olarak düştü (28). Yine Keledjian ve ar-

kadaşlarının 2003'de yaptıkları çalışmada Quinazoline deriveleri olan doksazosin ve terazosin, in vitro prostat kanser hücrelerinin jelatine ve kollajene adhezyonunda önemli derecede azalmaya neden olurlarken (anoikis), tamsulosinin ise anoikis etkisi saptanmamıştır. Quinazoline derivelerinin anoikis etkisi prostat dokusunda anti-apoptotik gen olan bcl-2 tarafından antagonize edilmiştir (7).

Bu konuda yapılan diğer çalışmalarda da in vitro insan prostat kanser hücrelerinde doksazosinle apoptozisin indüklendiği (29, 30), terazosinle PC-3 hücrelerinin apoptozise duyarlılıklarının arttığı (31), doksazosinle birlikte adriyamisin veya etoposidin prostat kanser hücrelerine kombine sitotoksik etkilerinin arttığı gösterilmiştir (32). İn vivo doksazosin verilmiş farelerde human prostat ksenogreftlerinin tümorojenik büyümeleri baskılanmıştır (8).

Anjiyogenetik etki yönünden in vitro çalışmalarda doksazosinin PC-3 hücrelerinin anoikisini indüklediği (7), doksazosin ve terazosinin endotelial hücre adhezyonu ve invazyonunu inhibe ettiği (8, 33), doksazosinin vasküler endotelial growth faktör (VEGF)'ün downregülasyonuna neden olduğu bildirilmiştir (7). İn vivo çalışmalarda terazosin, prostat tümör fare modelinde VEGF tarafından indüklenen Matrigel anjiyogenezi azalttığı (33), klinik çalışmalarla doksazosinin HUVEC hücrelerinin VEGF tarafından indüklenmelerinin azaltıldığı (8), terazosinle tedavi edilen BPH hastalarında prostat tümör damarlanmasının azaldığı gösterilmiştir (28).

Kalp ve adenokarsinom dokusu dahil vücutta birçok dokuda bulunan HERG'nin (human either-a-go-go-related gene) hücre proliferasyonu ve apoptozis ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (34). 2004'de Thomas ve arkadaşları çalışmalarında HERG potasyum kanallarının prazosin, doksazosin ve terazosin tarafından bloke edildiğini ve bu bulgunun quinazoline deriveleri olan  $\alpha$ -1 AR antagonistlerinin apoptotik etkilerini açıklayan moleküler mekanizma olabileceğini bildirmişlerdir (35).

Diğer quinazoline derivesi  $\alpha$ -1 AR antagonisti alfuzosinle ilgili bu konuda yapılmış bir çalışma yoktur.

Sonuç olarak, BPH'da güvenilirlik ve etkinlikleri ile halen standart medikal tedavi olan  $\alpha$ -1 AR antagonistleri ve 5 $\alpha$  redüktaz inhibitörleri, bilinen etkilerinin yanında apoptozisi indükleyerek BPH şikayetlerini gidermektedirler. Gelecekte prostatik hücrelerin proliferasyonu ve apoptozisi konusunda yapılan çalışmalar, BPH'nın uzun dönem tedavisinde  $\alpha$ -1 AR antagonistleri ve 5 $\alpha$  redüktaz inhibitörlerinin etki mekanizmaları ve yeni tedavi şekillerinin gelişmesine ışık tutacaktır.

**Kaynaklar**

1. Ziada A, Rosenblum M, Crawford ED. Benign prostatic hyperplasia: an overview. *Urology*. 1999; 53: 1.
2. Coffey DS. and Walsh PC. Clinical and experimental studies of benign prostatic hyperplasia. *Urol Clin North Am*. 1990; 17:461.
3. Yang G, Timme TL, Park SH et al. Transforming growth factor beta 1 transduced mouse prostate reconstitutions: II. Induction of apoptosis by doxazosin. *Prostate*. 1997; 33:157.
4. Djakiew D, Dysregulated expression of growth factors and their receptors in the development of prostate cancer: review article. *Prostate*. 2000; 42: 150-160.
5. Bartsch G, Muller HR, Oberholzer M et al. Light microscopic stereological analysis of the normal human prostate and of benign prostate hyperplasia. *J Urol*. 1992; 147:1293.
6. McNeal J, Pathology of benign prostatic hyperplasia. Insight into etiology. *Urol Clin North Am*. 1990; 17:477.
7. Kledjian K, Kyprianou N. Anokis induction by quinazoline based alfa-1 adrenoreceptor antagonists in prostate cancer cells: antagonistic effect of BCL-2. *J Urol*. 2003; 169: 1150-1156.
8. Tahmatzopoulos A, Kyprianou N, Apopitotic impact of alfa-1 blockers on prostate cancer growth: a nyth or an inviting reality? *The prostate*. 2000; 59: 91-100.
9. McDonnell TJ, Troncoso P, Brisbay SM et al. Expression of the protooncogene bcl-2 in the prostate and its association with emergence of androgen-independent prostate cancer. *Cancer Res*. 1992; 52: 6940-6944.
10. Newton K, Strasser A. The Bcl-2 family and cell death regulation. *Curr Opin Genet Dev*. 1998; 8:1, 68-75.
11. Kerr JF, Searle J. Deletion of cells by apoptosis during castration-induced involution of the rat prostate. *Virchows Arch B Cell Pathol*. 1973; 25 (13):87-102.
12. Denmeade SR, Lin XS, Isaacs JT. Role of programmed (apoptotic) cell death during the progression and therapy for prostate cancer. *Prostate*. 1996;28(4):251-65
13. Shao TC, Kong A, Marafelia P et al. Effects of finasteride on the rat ventral prostate. *J Androl*. 1993; 14 (2):79-86.
14. Rittmaster RS, Manning AP, Wright AS et al. Evidence for atrophy and apoptosis in the ventral prostate of rats given the 5 alpha-reductase inhibitor finasteride. *Endocrinology*. 1995; 136 (2):741-8.
15. Wright AS, Thomas LN, Douglas RC et al. Relative potency of testosterone and dihydrotestosterone in preventing atrophy and apoptosis in the prostate of the castrated rat. *J Clin Invest*. 1996; 98 (11):2558-63.
16. Rittmaster RS, Norman RW, Thomas LN et al. Evidence for atrophy and apoptosis in the prostates of men given finasteride. *J Clin Endocrinol Metab*. 1996; 81:814-9.
17. Marks LS, Dorey FJ, Macairan ML et al. Three-dimensional ultrasound device for rapid determination of bladder volume. *Urology*. 1997; 50:341-8.
18. Roehrborn C, Oesterling JE, Auerbach S et al. The hytrin community assesment trial study: a one year study of terazosin versus placebo in the treatment of men with symptomatic benign prostatic hyperplasia. HYCAT Investigator group. *Urology*. 1996; 47:159-168.
19. Yang G, Timme TL, Park SH et al. Transforming growth factor beta-1 transduced mouse prostate reconstitutions: II. Induction of apopitosis by doxazosin. *Prostate*. 1997; 33:157.
20. Kyprianou N, Litvak JP, Borkowski A et al. Induction of prostate apoptosis by doxazosin in benign prostate hyperplasia. *J Urol*. 1998; 159:6 1810-1815.
21. Chon JK, Borkowski A, Partin WA et al. Alfa-1 adrenoreceptor antagonists terazosin and doxazosin induce prostate apoptosis without affecting cell proliferation in patients with benign prostatic hyperplasia. *J Urol*. 1999; 161: 2002-2008.
22. Turkeri LN, Ozyurek M, Ersev D ve Ark. Apoptotic regression of prostatic tissue induced by short-term doxazosin treatment in benign prostatic hyperplasia. *Arch Esp Urol*. 2001;54(2):191-6.
23. Glassman DT, Chon JK, Borkowski A et al. Combined effect of terazosin and finasteride on apoptosis, cell proliferation and transforming growth factor-beta expression in benign prostatic hyperplasia. *The prostate*. 2001; 46: 45-51.
24. Erdogru T, Ciftcioglu MA, Emreoglu I ve Ark. Apoptotic and proliferative index after Alpha-1-adrenoceptor antagonist and/or finasteride treatment in benign prostatic hyperplasia. *Urol Int*. 2002;69:287-92.
25. Erdogru T, Gulkesen KH, Kukul E ve Ark. Increased bladder apoptosis with alpha-1 adrenoreceptor antagonists in benign prostatic hyperplasia. *Scand J Urol Nephrol*. 2002;36:188-93.
26. Kyprianou N, Chon J, Benning CM. Effects of alfa-1 adrenoreceptor antagonists on cell proliferation and apoptosis in the prostate: Therapeutic implications in prostatic disease. *The prostate supp*. 2000; 9: 42-46.
27. Partin JV, Anglin IE, Kyprianou N. Quinazoline-based alfa-1 adrenoreceptor antagonists induce prostate cancer cell apoptosis via TGF-beta signalling and IkbAlfa induction. *British Journal of Cancer*. 2003; 88: 1615-1621.
28. Kledjian K, Borkowski A, Kim G et al. Reduction of human prostate tumor vascularity by the alfa-1 adrenoreceptor antagonist terazosin. *Prostate*. 2000;48: 71.
29. Kyprianou N, Benning CM. Supression of human prostate cancer cell growth by alfa-1 adrenoreceptor antagonists doxazosin and terazosin via induction of apoptosis. *Cancer Res* 2000; 60: 4550-4555.
30. Walden P, Neider A, Globina Y. Investigation of non-adrenergic, apoptotic mechanism of action of doxazosin in the prostate. *J Urol*. 2002; 167:215.
31. Cuellar DC, Kyprianou N. Alfa-1 adrenoreceptor antagonists radiosensitize prostate cancer cells via apoptosis induction. *Anticancer Res*. 2002; 22:1673-1679.
32. Çal C, Uslu R, Günaydın G ve Ark. Doxazosin: A new cytotoxic agent for prostate cancer? *BJU Int*. 2000; 85:672-675.
33. Pan SL, Guh JH, Huang YW et al. Identification of apoptotic and antiangiogenic activities of terazosin in human prostate cancer and endothelial cells. *J Urol*. 2003; 169:724-729.
34. Wang H, Zhang Y, Cao L et al. HERG K+ channel, a regulator of tumor cell apoptosis and proliferation. *Cancer Res*. 2002; 1:4843-8.
35. Thomas D, Wimmer AB, Wu K et al. Inhibition of human ether-a-go-go-related gene potassium channels by alpha1-adrenoceptor antagonists prazosin, doxazosin, and terazosin. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol*. 2004; 369:462-72.
36. Joseph IBJK, Nelson JB, Denmeade SR et al. Androgens regulate vascular endothelial growth factor content in normal and malignant prostatic tissue. *Clin Cancer Res* 1997; 3:2507-251.





