



## ***TÜRK TIP DERGİSİ***

**Yayının Adı:** Türk Tıp Dergisi (Turkish Medical Journal)

**ISSN:** 1307-1858

**Sahibi:** Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi adına Prof. Dr. Nihat TOSUN

**Sorumlu Yazı İşleri Müdürü:** Prof. Dr. H. Canan Hasanoğlu

**Yayın İdare Merkezi Adresi:** Ankara Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Bilkent, Ankara

**Yayın Sekreteri:** Sebahat Öztürk

**Yayın İdare Merkezi**

**Telefon:** (312)2912525/4064

**Faks:** (312) 2912726

**e-posta:** ttd@aturkhastanesi.gov.tr

**Yayının Türü:** Yerel, Süreli

**Yayın Periyodu:** Mart, Temmuz ve Kasım aylarında yılda 3 kez yayınlanır.

**Basımcının Adı ve Adresi:**

Ortadoğu Reklam Tanıtım Yayıncılık Turizm Eğitim İnşaat Sanayi ve Ticaret A.Ş.

(Türkiye Klinikleri)

Talatpaşa Bulvarı No: 102/1 06230 Hamamönü, Ankara

**Tel :** (312) 309 36 66

**Fax :** (312) 312 67 41

e-posta: info@turkiyeklinikleri.com

web : www.turkiyeklinikleri.com

**Basım Tarihi/Yeri:** Mart 2007, Türkiye Klinikleri Ofset Tesisleri, Ankara

Ücretsiz Akademik Tıbbi Dergi

**Baş Editör/ EDITOR-IN-CHIEF**  
Prof. Dr. Nihat TOSUN

**Editör/ Editor**  
Prof. Dr. H. Canan HASANOĞLU

**YAYIN KURULU / PUBLICATION COMMITTEE**  
Prof. Dr. Raci AYDIN, Prof. Dr. Ali KOŞAR, Prof. Dr. Nevzat Serdar UĞRAŞ, Doç. Dr. Süleyman ALICI,  
Doç. Dr. Ayşegül Koçak ALTINTAŞ, Doç. Dr. A.Filiz AVŞAR, Doç. Dr. M.Derya BALBAY, Doç. Dr. Murat BOZKURT,  
Doç. Dr. Bekir ÇAKIR, Doç. Dr. Ahmet KUTLUHAN, Doç. Dr. Mehmet Emin SAKARYA

**Editör yardımcıları/ Assistant editors**  
Dr. Mükremin ER, Dr. Ayşegül KARALEZLİ, Dr. T. Tanju YILMAZER

**DANIŞMA KURULU/ EDITORIAL BOARD**

Dr. Ziya Cibali AÇIKGÖZ (Ankara)-Mikrobiyoloji  
Dr. Savaş AĞAOĞLU (Ankara)-Ortopedi  
Dr. Süleyman ALICI (Ankara)-Onkoloji  
Dr. Mehmet Ali AKKUŞ (Ankara)-Genel Cerrahi  
Dr. Fuat AKPINAR (İstanbul)-Ortopedi  
Dr. Davut AKTAŞ (Ankara)-K.B.B. Hast.  
Dr. Ömer ANLAR (Ankara)-Nöroloji  
Dr. Mithat Kerim ASLAN (Trabzon)-Genel Cerrahi  
Dr. Ayşe Filiz AVŞAR (Ankara)-Kadın Hast.  
Dr. Engin AYDIN (Malatya)-Patoloji  
Dr. Metin AYDIN (Düzce)-Genel Cerrahi  
Dr. Raci AYDIN (Ankara)-Genel Cerrahi  
Dr. Nevres H. AYDOĞAN (Isparta)-Ortopedi  
Dr. M. Derya BALBAY (Ankara)-Üroloji  
Dr. Olcay BELENLİ (Ankara)-Patoloji  
Dr. Ethem BEŞONAKLI (Ankara)-Nöroşirürji  
Dr. Sait BİLGİÇ (Samsun)-Anatomi  
Dr. Engin BOZKURT (Ankara)-Kardiyoloji  
Dr. Ayhan BÖLÜK (Afyon)-Nöroloji  
Dr. Naciye Şennur BÜYÜKAŞIK (Ankara)-Gastroenteroloji  
Dr. Süleyman BÜYÜKBERBER (Ankara)- İç Hast.  
Dr. İzzet CAN (Ankara)- Göz Hast.  
Dr. Bekir ÇAKIR (Ankara)-Endokrin  
Dr. Ali ÇAYKÖYLÜ (Ankara)-Psikiyatri  
Dr. Hatice Rahmet ÇAYLAN (Ankara)-Enfeksiyon  
Dr. Yavuz DEMİREL (Ankara)-Göğüs Hast.  
Dr. Ahmet DEMİROK (Van)-Göz Hast.  
Dr. Ali Pekcan DEMİRÖZ (Ankara)-Enfeksiyon  
Dr. Ali DEMİR (Konya)- Gastroenteroloji  
Dr. Orhan DENİZ (Erzurum)-Nöroloji

Dr. İmdat DİLEK (Erzurum)-Hematoloji  
Dr. Osman Nuri DİLEK (Afyon)-Genel Cerrahi  
Dr. Gülçin DİLMEN (Ankara)-Radyoloji  
Dr. Uğur DİLMEN (Ankara)-Pediatri  
Dr. Metin DOĞAN (Ankara)-Ortopedi  
Dr. Levent ELBEYLİ (Gaziantep)-Göğüs Cerrahi  
Dr. Mustafa EMİR (Ankara)-Kardiyovasküler Cerrahi  
Dr. Haldun GÜNDOĞDU (Ankara)-Genel Cerrahi  
Dr. Canan GÜRDAL (Ankara)-Göz Hast  
Dr. Mesut GÜRDAL (Ankara)-Üroloji  
Dr. H. Canan HASANOĞLU (Ankara)-Göğüs Hast.  
Dr. Abdullah İÇCI (İstanbul)-Genel Cerrahi  
Dr. Mehmet İŞLER (Isparta)-İç Hastalıkları  
Dr. Orhan KANBAK (Ankara)-Anestezi  
Dr. Meral KANBAK (Ankara)-Anestezi  
Dr. Aydan KANSU (Ankara)-Pediatri  
Dr. Nurettin KARAOĞLAN (Ankara)-Göğüs Cerrahi  
Dr. Sadi KAYA (Ankara)-Göğüs Cerrahi  
Dr. Önder KAYIĞIL (Ankara)-Üroloji  
Dr. Vecihi KIRDEMİR (Isparta)-Ortopedi  
Dr. Muzaffer KIRIŞ (Van)-K.B.B. Hast.  
Dr. Ayşe Gül ALTINTAŞ KOÇAK (Ankara)-Göz Hast  
Dr. Uğur KOÇER (Isparta)-Plastik Cerrahi  
Dr. Ömer KURTIPEK (Gaziantep) Anestezi  
Dr. M. Murat KULOĞLU(Ankara)-Psikiyatri  
Dr. Nihal KUNDAKÇI (Ankara)-Dermatoloji  
Dr. Ahmet KUŞDEMİR (Ankara)-Genel Cerrahi  
Dr. Ahmet KUTLUHAN (Ankara)-K.B.B. Hast.  
Dr. Cafer MARANGOZ (Samsun)-Fizyoloji  
Dr. Ahmet METİN (Ankara)-Dermatoloji  
Dr. Muzaffer METİNTAŞ (Eskişehir)-Göğüs Hast.

Dr. İnci MİDİLLİOĞLU KOÇAK (Ankara)-Göz Hast.  
Dr. Semih ÖNCEL (İzmir)-K.B.B. Hast.  
Dr. Rahmi ÖRS (Konya)-Pediatri  
Dr. Behzat ÖZKAN (Erzurum)-Genel Cerrahi  
Dr. Orhan ÖZTURAN (İstanbul)-K.B.B. Hast.  
Dr. Can ÖZTÜRK (Ankara)-Göğüs Hast.  
Dr. M. Faik ÖZVEREN (Ankara)-Nöroşirürji  
Dr. Ayşenur PAÇ (Ankara)-Pediatri  
Dr. Mustafa PAÇ (Ankara)- Kardiyovasküler Cerrahi  
Dr. Murat Ç. RAĞBETLİ (Van)-Histoloji  
Dr. M. Emin SAKARYA (Ankara)-Radyoloji  
Dr. Murat SUHER (Ankara)- İç Hastalıkları  
Dr. Ramazan ŞEKEROĞLU (Van)-Biokimya  
Dr. Erol ŞENER (Ankara)- Kardiyovasküler Cerrahi  
Dr. Şaban ŞİMŞEK (Ankara)-Göz Hast.  
Dr. Mehmet TARAKÇIOĞLU (Gaziantep)-Biyokimya  
Dr. İsmet TAŞ (Ankara)-Radyoloji  
Dr. İrfan TAŞTEPE (Ankara)-Göğüs Cerrahi  
Dr. Mehmet A. TAŞYARAN (Ankara)-Enfeksiyon  
Dr. Vedide TAVLI(İzmir)- Pediatri  
Dr. Nihat TOSUN (Ankara)-Ortopedi  
Dr. Cemal TUNCER (Kahramanmaraş)-Kardiyoloji  
Dr. Bahattin TUNÇ (Ankara)-Pediatri  
Dr. Nevzat Serdar UĞRAŞ (Ankara)-Patoloji  
Dr. Hatice UĞURLU (Konya)-Fizik Tedavi  
Dr. İbrahim YEKELER (İstanbul)-Kardiyovasküler Cerr.  
Dr. Zeki YILDIRIM (Ankara)-Göğüs Hastalıkları  
Dr. Zeki YILMAZ (İstanbul)-Üroloji  
Dr. Nurullah YÜCEER (İzmir)-Nöroşirürji  
Dr. Mehmet YÜNCÜ (Gaziantep)-Histoloji

**AKADEMİK SEKRETERYA / ACADEMIC SECRETARY**

Dr. Sinan KORUKLUOĞLU



Cilt : 1 / Sayı : 2 / Temmuz, 2007

## İÇİNDEKİLER

<b>ARAŞTIRMALAR</b>	<b>55</b>	<b>Tip 2 Diyabetes Mellitus <math>\beta</math>3 Adrenajik Reseptör Gen Polimorfizmi Arasındaki İlişki</b> <i>Bekir Çakır, Muhsin Özdemir, M. Hamza Müslümanoğlu, Oğuz Çilingir, Serdar Güler, Atilla Kurtuluş, Hüseyin Yurdakul, Oya Topaloğlu, Gül Gürsoy, Sevilhan Artan</i>
	<b>61</b>	<b>Akut Faz Reaktanların Disk Hernisi ile İlişki</b> <i>Fatih Ersoy Deniz, Beytullah Yıldırım, İlker Etikan</i>
	<b>66</b>	<b>Sildenafilin Kolon Anastomozundaki Yara İyileşmesi Üzerine Etkisi</b> <i>Adnan Hasanoğlu, Serkan Erkan, Selim Temel, M. Kemal Urhan, Osman Güler</i>
	<b>76</b>	<b>Akut Hepatit A Enfeksiyonu Geçiren Çocuklarda Safra Kesesi Duvar Kalınlığının Ultrasonografi ile Değerlendirilmesi</b> <i>Erdal Peker, Ömer Yılmaz</i>
	<b>80</b>	<b>Tiroid Cerrahisi Sonrası Tetani</b> <i>Yusuf Akif Akgün, Ali Ulvi Öngören, Serdar Kuru, Erdal Acar, Atilla Cengiz, Deniz Gülhan, Mehmet Yaşar Aslanmirza</i>
	<b>86</b>	<b>Perkütan Endoskopik Gastrotominin Major ve Minor Komplikasyonları</b> <i>Gülen Kıyak, Emre Ergül, Eyüp Selvi</i>
<b>OLGU SUNUMLARI</b>	<b>90</b>	<b>Kronik Eozinofilik Pnömoni (İki Olgu Sunumu)</b> <i>Nilgün Kalaç, Ayşe Gözü, Behiye Akkalyoncu, Gülnur önde Üçoluk, Nalan Kılınç, A. Belgin Samurkaşoğlu</i>
	<b>96</b>	<b>Osteokondrom: Os Peroneumun Eşlik Ettiği Nadir Stenozan Peroneus Longus Tenosinoviti</b> <i>Mahmut Uğurlu, İsmail Demirkale, Murat Bozkurt, Metin Doğan, Nihat Tosun</i>
	<b>100</b>	<b>Post Menopozal Over Torsiyonu: Olgu Sunumu</b> <i>Mustafa Uzun, Saygın Micozkadioğlu, Nazife Micozkadioğlu, Ayşegül Çinkaya, Özge Öztürk, A. Filiz Avşar</i>
	<b>103</b>	<b>Eş Zamanlı Primer Akciğer, Böbrek ve Mesane Tümörleri Olan Bir Olgu</b> <i>Ayşegül Karalezli, Ayşegül Eylen, Mükremin Er, Selda Kaya, H. Canan Hasanoğlu, M. Derya Balbay, Serkan Altınova</i>
<b>DERLEMELER</b>	<b>107</b>	<b>Obezite</b> <i>Reyhan Ersoy, Bekir Çakır</i>
<b>BİLİMSEL OLAYLAR</b>	<b>117</b>	

CONTENTS

ORIJINAL RESEARCH  
ARTICLES

- 55 **Tip 2 Diyabetes Mellitus  $\beta$ 3 Adrenejik Reseptör Gen Polimorfizmi Arasındaki İlişki**  
*Bekir Çakır, Muhsin Özdemir, M. Hamza Müslümanoğlu, Oğuz Çilingir, Serdar Güler, Atilla Kurtuluş, Hüseyin Yurdakul, Oya Topaloğlu, Gül Gürsoy, Sevilhan Artan*
- 61 **Akut Faz Reaktanların Disk Hernisi ile İlişki**  
*Fatih Ersoy Deniz, Beytullah Yıldırım, İlker Etikan*
- 66 **Sldenafil Sitratin KolonAnastomozundaki Yara İyileşmesi Üzerine Etkisi**  
*Adnan Hasanoğlu, Serkan Erkan, Selim Temel, M. Kemal Urhan, Osman Güler*
- 76 **Akut Hepatit A Enfeksiyonu Geçiren Çocuklarda Safra Kesesi Duvar Kalınlığının Ultrasonografi ile Değerlendirilmesi**  
*Erdal Peker, Ömer Yılmaz*
- 80 **Tiroid Cerrahisi Sonrası Tetani**  
*Yusuf Akif Akgün, Ali Ulvi Öngören, Serdar Kuru, Erdal Acar, Atilla Cengiz, Deniz Gülhan, Mehmet Yaşar Aslanmirza*
- 86 **Perkütan Endoskopik Gastrotominin Major ve Minor Komplikasyonları**  
*Gülen Kıyak, Emre Ergül, Eyüp Selvi*
- 90 **Kronik Eozinofilik Pnömoni (İki Olgu Sunumu)**  
*Nilgün Kalaç, Ayşe Gözü, Behiye Akkalyoncu, Gülnur önde Üçoluk, Nalan Kılınç, A. Belgin Samurkaşoğlu*
- 96 **Osteokondrom: Os Peroneumun Eşlik Ettiği Nadir Stenozan Peroneus Longus Tenosinoviti**  
*Mahmut Uğurlu, İsmail Demirkale, Murat Bozkurt, Metin Doğan, Nihat Tosun*
- 100 **Post Menopozal Over Torsiyonu: Olgu Sunumu**  
*Mustafa Uzun, Saygın Micozkadioğlu, Nazife Micozkadioğlu, Ayşegül Çinkaya, Özge Öztürk, A. Filiz Avşar*
- 103 **Eş Zamanlı Primer Akciğer, Böbrek ve Mesane Tümörleri Olan Bir Olgu**  
*Ayşegül Karalezli, Ayşegül Eylen, Mükremin Er, Selda Kaya, H. Canan Hasanoğlu, M. Derya Balbay, Serkan Altınova*
- 107 **Obezite**  
*Reyhan Ersoy, Bekir Çakır*
- 117 **SCIENTIFIC EVENTS**



## İÇİNDEKİLER

### ARAŞTIRMALAR

- 55 **Tip 2 Diyabetes Mellitus  $\beta$ 3 Adrenejik Reseptör Gen Polimorfizmi Arasındaki İlişki**  
*Bekir Çakır, Muhsin Özdemir, M. Hamza Müslümanoğlu, Oğuz Çilingir, Serdar Güler, Atilla Kurtuluş, Hüseyin Yurdakul, Oya Topaloğlu, Gül Gürsoy, Sevilhan Artan*
- 61 **Akut Faz Reaktanların Disk Hernisi ile İlişki**  
*Fatih Ersoy Deniz, Beytullah Yıldırım, İlker Etikan*
- 66 **Sildenafilin Kolon Anastomozundaki Yara İyileşmesi Üzerine Etkisi**  
*Adnan Hasanoğlu, Serkan Erkan, Selim Temel, M. Kemal Urhan, Osman Güler*
- 76 **Akut Hepatit A Enfeksiyonu Geçiren Çocuklarda Safra Kesesi Duvar Kalınlığının Ultrasonografi ile Değerlendirilmesi**  
*Erdal Peker, Ömer Yılmaz*
- 80 **Tiroid Cerrahisi Sonrası Tetani**  
*Yusuf Akif Akgün, Ali Ulvi Öngören, Serdar Kuru, Erdal Acar, Atilla Cengiz, Deniz Gülhan, Mehmet Yaşar Aslanmirza*
- 86 **Perkütan Endoskopik Gastrotominin Major ve Minor Komplikasyonları**  
*Gülen Kıyak, Emre Ergül, Eyüp Selvi*

### OLGU SUNUMLARI

- 90 **Kronik Eozinofilik Pnömoni (İki Olgu Sunumu)**  
*Nilgün Kalaç, Ayşe Gözü, Behiye Akkalyoncu, Gülnur önde Üçoluk, Nalan Kılınç, A. Belgin Samurkaşoğlu*
- 96 **Osteokondrom: Os Peroneumun Eşlik Ettiği Nadir Stenozan Peroneus Longus Tenosinoviti**  
*Mahmut Uğurlu, İsmail Demirkale, Murat Bozkurt, Metin Doğan, Nihat Tosun*
- 100 **Post Menopozal Over Torsiyonu: Olgu Sunumu**  
*Mustafa Uzun, Saygın Micozkadıoğlu, Nazife Micozkadıoğlu, Ayşegül Çinkaya, Özge Öztürk, A. Filiz Avcı*
- 103 **Eş Zamanlı Primer Akciğer, Böbrek ve Mesane Tümörleri Olan Bir Olgu**  
*Ayşegül Karalezli, Ayşegül Eylan, Mükremin Er, Selda Kaya, H. Canan Hasanoğlu, M. Derya Balbay, Serkan Altınova*

### DERLEMELER

- 107 **Obezite**  
*Reyhan Ersoy, Bekir Çakır*

### BİLİMSEL OLAYLAR

117

## CONTENTS

<b>ORJINAL RESEARCH ARTICLES</b>	<b>55</b>	<b>Tip 2 Diyabetes Mellitus <math>\beta</math>3 Adrenejik Reseptör Gen Polimorfizmi Arasındaki İlişki</b> <i>Bekir Çakır, Muhsin Özdemir, M. Hamza Müslümanoğlu, Oğuz Çilingir, Serdar Güler, Atilla Kurtuluş, Hüseyin Yurdakul, Oya Topaloğlu, Gül Gürsoy, Sevilhan Artan</i>
	<b>61</b>	<b>Akut Faz Reaktanların Disk Hernisi ile İlişki</b> <i>Fatih Ersoy Deniz, Beytullah Yıldırım, İlker Etikan</i>
	<b>66</b>	<b>Sildenafilin Kolon Anastomozundaki Yara İyileşmesi Üzerine Etkisi</b> <i>Adnan Hasanoğlu, Serkan Erkan, Selim Temel, M. Kemal Urhan, Osman Güler</i>
	<b>76</b>	<b>Akut Hepatit A Enfeksiyonu Geçiren Çocuklarda Safra Kesesi Duvar Kalınlığının Ultrasonografi ile Değerlendirilmesi</b> <i>Erdal Peker, Ömer Yılmaz</i>
	<b>80</b>	<b>Tiroid Cerrahisi Sonrası Tetani</b> <i>Yusuf Akif Akgün, Ali Ulvi Öngören, Serdar Kuru, Erdal Acar, Atilla Cengiz, Deniz Gülhan, Mehmet Yaşar Aslanmirza</i>
	<b>86</b>	<b>Perkütan Endoskopik Gastrotominin Major ve Minor Komplikasyonları</b> <i>Gülen Kıyak, Emre Ergül, Eyüp Selvi</i>
<b>CASE REPORTS</b>	<b>90</b>	<b>Kronik Eozinofilik Pnömoni (İki Olgu Sunumu)</b> <i>Nilgün Kalaç, Ayşe Gözü, Behiye Akkalyoncu, Gülnur önde Üçoluk, Nalan Kılınc, A. Belgin Samurkaşoğlu</i>
	<b>96</b>	<b>Osteokondrom: Os Peroneumun Eşlik Ettiği Nadir Stenozan Peroneus Longus Tenosinoviti</b> <i>Mahmut Uğurlu, İsmail Demirkale, Murat Bozkurt, Metin Doğan, Nihat Tosun</i>
	<b>100</b>	<b>Post Menopozal Over Torsiyonu: Olgu Sunumu</b> <i>Mustafa Uzun, Saygın Micozkadioğlu, Nazife Micozkadioğlu, Ayşegül Çinkaya, Özge Öztürk, A. Filiz Avcı</i>
	<b>103</b>	<b>Eş Zamanlı Primer Akciğer, Böbrek ve Mesane Tümörleri Olan Bir Olgu</b> <i>Ayşegül Karalezli, Ayşegül Eylen, Mükremin Er, Selda Kaya, H. Canan Hasanoğlu, M. Derya Balbay, Serkan Altınova</i>
<b>REVIEW ARTICLES</b>	<b>107</b>	<b>Obest</b> <i>Reyhan Ersoy, Bekir Çakır</i>
<b>SCIENTIFIC EVENTS</b>	<b>117</b>	

### GENEL BİLGİLER

Dergiye gönderilen makale biçimsel esaslara uygun ise, editör ve en az iki danışmanın incelemesinden geçip, gerek görüldüğü takdirde, istenen değişiklikler yazarlarca yapıldıktan sonra yayınlanır.

*Türk Tıp Dergisi*, Ankara Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nin süreli bilimsel yayın organıdır ve yılda üç sayı olarak yayınlanır. Tıbbın her dalı ile ilgili olabilecek retrospektif, prospektif veya deneysel araştırma, derleme, olgu sunumu, editöryal yorum/tartışma, editöre mektup, tıbbi kitap değerlendirmeleri, ve tıp gündemini belirleyen güncel konuları yayınlayan, ulusal ve uluslararası tüm tıp camiasına ulaşmayı hedefleyen bilimsel dergidir.

Dergi yayınladığı makalelerde, konu ile ilgili en yüksek etik ve bilimsel standartlarda olması ve ticari kaygılarda olmaması şartını gözetmektedir. Editörler ve yayıncı, reklam amacı ile verilen ticari ürünlerin özellikleri ve açıklamaları konusunda hiçbir garanti vermemekte ve sorumluluk kabul etmemektedir.

Yayınlanmak için gönderilen makalelerin daha önce başka bir yerde yayınlanmamış veya yayınlanmak üzere gönderilmemiş olması gerekir. Eğer makalede daha önce yayınlanmış; alıntı yazı, tablo, resim vs. mevcut ise makale yazarı, yayın hakkı sahibi ve yazarlarından yazılı izin almak ve bunu makalede belirtmek zorundadır. Bilimsel toplantılarda sunulan özetler, makalede belirtilmesi koşulu ile kabul edilir.

### BAŞVURU VE DEĞERLENDİRME

**Türk Tıp Dergisi'ne makale göndermek için;** [www.ataturkhastanesi.gov.tr/ttd](http://www.ataturkhastanesi.gov.tr/ttd) adresindeki "Online Makale Gönder" linkini tıklayınız (Yalnızca bu yolla gönderilen makaleler işleme alınmaktadır). Makalelerinizle ilgili tüm işlemleri de bu adresten takip edebilirsiniz.

### BİLİMSEL SORUMLULUK

Tüm yazarların gönderilen makalede akademik-bilimsel olarak doğrudan katkısı olmalıdır. Yazar olarak belirlenen isim aşağıdaki özelliklerin tamamına sahip olmalıdır:- Makaledeki çalışmayı planlamalı veya yapmalı,- Makaleyi yazmalı veya revize etmeli,- Son halini kabul etmelidir. Makalelerin bilimsel kurallara uygunluğu yazarların sorumluluğundadır.

### ETİK SORUMLULUK

Dergi, insan ögesinin içinde bulunduğu tüm çalışmalarda Helsinki Deklarasyonu Prensipleri'ne uygunluk (<http://www.wma.net/e/policy/b3.htm>) ilkesini kabul eder. Bu tip çalışmaların varlığında yazarlar, makalenin GEREÇ VE YÖNTEMLER bölümünde bu prensiplere uygun olarak çalışmayı yaptıklarını, kurumlarının etik kurullarından ve çalışmaya katılmış insanlardan bilgilendirilmiş rıza (informed consent) aldıklarını belirtmek zorundadır. Çalışmada "hayvan" ögesi kullanılmış ise yazarlar, makalenin GEREÇ VE YÖNTEMLER bölümünde, Guide for the Care and Use of Laboratory Animals ([www.nap.edu/catalog/5140.html](http://www.nap.edu/catalog/5140.html)) prensipleri doğrultusunda çalışmalarında hayvan haklarını koruduklarını ve kurumlarının etik kurullarından onay aldıklarını belirtmek zorundadır. Olgu sunumlarında hastanın kimliğinin ortaya çıkmasına bakılmaksızın hastalardan "Bilgilendirilmiş rıza (informed consent)" alınmalıdır. Eğer makalede doğrudan veya dolaylı ticari bağlantı veya çalışma için maddi destek veren kurum

mevcut ise yazarlar; kullanılan ticari ürün, ilaç, firma ile ticari hiçbir ilişkisinin olmadığını ve varsa nasıl bir ilişkisinin olduğunu (konsültan, diğer anlaşmalar), editöre sunum sayfasında bildirmek zorundadır. Makalede Etik Kurul Onayı alınması gerekli ise; alınan belge makale ile birlikte gönderilmelidir. Makalelerin etik kurallara uygunluğu yazarların sorumluluğundadır.

### EPİDEMİYOLOJİK VE İSTATİSTİKSEL DEĞERLENDİRME

Tüm retrospektif, prospektif ve deneysel araştırma makaleleri biyoistatistiksel olarak değerlendirilmeli ve uygun plan, analiz ve raporlama ile belirtilmelidir. Araştırma makaleleri dergiye gönderilmeden önce, biyoistatistik uzmanı tarafından değerlendirilmelidir.

### YAZIM DİLİ YÖNÜNDE DEĞERLENDİRME

Derginin yayın dili Türkçe ve İngilizce'dir. Türkçe makalelerde Türk Dil Kurumu'nun Türkçe sözlüğü veya [www.tdk.org.tr](http://www.tdk.org.tr) adresi ayrıca Türk Tıbbi Derneklerinin kendi branşlarına ait terimler sözlüğü esas alınmalıdır.

İngilizce makaleler ve İngilizce özetler, dergiye gönderilmeden önce dil uzmanı tarafından değerlendirilmelidir. Makaleyi, İngilizce yönünden değerlendiren, yazarlardan biri değil ise bu kişinin ismi makalenin sonunda bulunan TEŞEKKÜR (Acknowledgement) bölümünde belirtilmelidir.

Ayrıca gönderilmiş olan makalelerdeki yazım ve dilbilgisi hataları, makalenin içeriğine dokunmadan, redaksiyon komitemiz tarafından düzeltilmektedir.

### YAYIN HAKKI

Yayınlanmak üzere kabul edilen yazıların her türlü yayın hakkı dergiye yayınlayan kuruma aittir. Yazılardaki düşünce ve öneriler tümüyle yazarların sorumluluğundadır. Yazarlar [www.ataturkhastanesi.gov.tr/ttd](http://www.ataturkhastanesi.gov.tr/ttd) internet adresinden ulaşacakları "Yayın Hakları Devir Formu"nu doldurup, online olarak, [www.ataturkhastanesi.gov.tr/ttd](http://www.ataturkhastanesi.gov.tr/ttd) adresindeki "Online Makale Gönder" linkindeki bölümden, makale ile birlikte göndermelidirler.

### YAZI ÇEŞİTLERİ

Dergiye yayınlanmak üzere gönderilecek yazı çeşitleri şu şekildedir;

**Editöryel Yorum/Tartışma:** Yayınlanan orijinal araştırma makaleleri ile ilgili, araştırmanın yazarları dışındaki, o konunun uzmanı tarafından değerlendirilmesidir. Dergide makalelerden önce yayınlanır.

**Orijinal Araştırma:** Kliniklerde yapılan prospektif-retrospektif ve her türlü deneysel çalışmalar yayınlanabilmektedir.

Yapısı: Özet (Ortalama 200-250 kelime; amaç, gereç ve yöntemler, bulgular ve sonuç bölümlerinden oluşan Türkçe ve İngilizce) Giriş- Gereç ve Yöntemler Bulgular- Tartışma- Sonuç- Teşekkür- Kaynaklar

**Derleme:** Doğrudan veya davet edilen yazarlar tarafından hazırlanır. Tıbbi özellik gösteren her türlü konu için son tıp literatürünü de içine alacak şekilde hazırlanabilir. Yazarın o konu ile ilgili basılmış yayınlarının olması özellikle tercih nedenidir.

Yapısı: Kısa özet (ortalama 50 kelime) Özet (Ortalama 200-250 kelime, bölümsüz, Türkçe ve İngilizce)- Konu ile ilgili başlıklar- Kaynaklar



**Olgu Sunumu:** Nadir görülen, tanı ve tedavide farklılık gösteren makalelerdir. Yeterli sayıda fotoğrafı ve şemalarla desteklenmiş olmalıdır.

Yapısı: Özet (ortalama 100-150 kelime; bölümsüz; Türkçe ve İngilizce)- Giriş- Olgu Sunumu- Tartışma- Kaynaklar

**Editöre Mektup:** Son bir yıl içinde dergide yayınlanan makaleler ile ilgili okuyucuların değişik görüş, tecrübe ve sorularını içeren en fazla 500 kelimelik yazılardır. Başlık ve özet bölümleri yoktur. Kaynak sayısı 5 ile sınırlıdır. Hangi makaleye (sayı, tarih verilerek) ithaf olduğu belirtilmeli ve sonunda yazarın ismi, kurumu, adresi bulunmalıdır. Mektuba cevap, editör veya makalenin yazar(lar) tarafından, yine dergide yayınlanarak verilir.

**Tıbbi Eğitim:** Güncel tıbbi konularda okuyucuya mesaj veren son klinik ve laboratuvar uygulamaların da desteklediği bilimsel makalelerdir. Yapısı: - Özet (ortalama 200-250 kelime, bölümsüz, Türkçe ve İngilizce)- Konu ile ilgili başlıklar- Kaynaklar

**Tıbbi Kitap Değerlendirmeleri:** Güncel değeri olan ulusal veya uluslararası kabul görmüş kitapların değerlendirmeleridir.

#### YAZIM KURALLARI

Dergiye yayınlanması için gönderilen makalelerde aşağıdaki biçimsel esaslara uyulmalıdır:- Makale, PC uyumlu bilgisayarlarda **Microsoft Word programı** ile yazılmalıdır.

**KISALTMALAR:** Kelimenin ilk geçtiği yerde parantez içinde verilir ve tüm metin boyunca o kısaltma kullanılır. Uluslararası kullanılan kısaltmalar için "Bilimsel Yazım Kuralları" kaynağına başvurulabilir.

**EDİTÖRE SUNUM SAYFASI:** Gönderilen makalenin kategorisi, daha önce başka bir dergiye gönderilmemiş olduğu, varsa çalışmayı maddi olarak destekleyen kişi ve kuruluşlar ve varsa bu kuruluşların yazarlarla olan ilişkileri, makale İngilizce ise; İngilizce yönünden kontrolünün ve araştırma makalesi ise biyoistatistiksel kontrolünün yapıldığı belirtilmelidir.

**KAPAK SAYFASI:** Makalenin başlığı (makale dilinde hazırlanmalı), tüm yazarların ad-soyadları, akademik ünvanları, kurumları, iş telefonu, cep telefonu, e-posta ve yazışma adresleri belirtilmelidir. Makale daha önce tebliğ olarak sunulmuş ise tebliğ yeri ve tarihi belirtilmelidir.

**ÖZETLER:** YAZI ÇEŞİTLERİ bölümünde belirtilen şekilde hazırlanarak, makale metni içerisine yerleştirilmelidir.

#### ANAHTAR KELİMELE

En az 2 adet Türkçe ve İngilizce yazılmalıdır. Anahtar kelimeler "Medical Subject Headings (MESH)"e uygun olarak verilmelidir (Bkz: [www.nlm.nih.gov/mesh/MBrowser.html](http://www.nlm.nih.gov/mesh/MBrowser.html)).

#### ŞEKİL, RESİM, TABLO VE GRAFİKLER:

Şekil, resim, tablo ve grafikler makalenin yazıldığı Word dosyasının içine, makalede işleniş sırasına uygun olarak numara verilip, ilgili yerlere yerleştirilmelidir. Şekil, resim, tablo ve grafikler metin içinde geçtiği yerler ilgili cümlelerin sonunda belirtilmelidir. Şekil, resim, tablo ve grafiklerin altına açıklamaları eklenmelidir.- Makalenin Word dosyasına eklenecek şekil, resim, tablo ve grafik, 1 MB dan büyük ise, ayrı bir .jpg veya .gif dosyası olarak da sisteme eklenebilir. Bu durumda .jpg veya .gif dosyasına, makalenin word şeklinin içinde

geçen numaralara göre isim verilmelidir.- Kullanılan kısaltmalar şekil, resim, tablo ve grafiklerin altındaki açıklamada belirtilmelidir. -Daha önce basılmış şekil, resim, tablo ve grafik kullanılmış ise yazılı izin alınmalıdır ve bu izin açıklama olarak şekil, resim, tablo ve grafik açıklamasında belirtilmelidir.- Resimler/fotoğraflar ayrıntıları görülecek derecede kontrast ve net olmalıdır.

#### KAYNAKLAR:

Makalede geliş sırasına göre yazılmalı ve metinde cümle sonunda noktalama işaretlerinden hemen sonra "Üst Simgesi" olarak belirtilmelidir. Makalede bulunan yazar sayısı 6 veya daha az ise tüm yazarlar belirtilmeli, 7 veya daha fazla ise ilk 3 isim yazılıp Türkçe kaynaklarda "ve ark.", İngilizce makalelerde "et al" eklenmelidir. Kaynak yazımı için kullanılan format Index Medicus'ta belirtilen şekilde olmalıdır (Bkz: [www.icmje.org](http://www.icmje.org)).

**Kongre bildirimleri, kişisel deneyimler, basılmamış yayımlar, tezler ve internet adresleri kaynak olarak gösterilemez.** Kaynakların yazımı için örnekler (Noktalama işaretlerine lütfen dikkat ediniz):

**Makale için;** Yazar(lar)ın soyad(lar)ı ve isim(ler)inin başharf(ler)i, makale ismi, dergi ismi, yıl, volüm, sayfa no'su belirtilmelidir.

Hasanoglu HC, Yildirim Z, Ermis H, Kilic T, Koksall N. Lung cancer and mesothelioma in towns with environmental exposure to asbestos in Eastern Anatolia. Int Arch Occup Environ Health. 2006;79(1):89-91.

#### Kitap için;

Yazar(lar)ın soyad(lar)ı ve isim(ler)inin başharf(ler)i, bölüm başlığı, editörün(lerin) ismi, kitap ismi, kaçınıcı baskı olduğu, şehir, yayınevi, yıl ve sayfalar belirtilmelidir.

**Yabancı dilde yayımlanan kitaplar için:** Phillips SJ, Whistant JP. Hypertension and stroke. In: Laragh JH, Brenner BM; eds. Hypertension: Pathophysiology, diagnosis and management. 2nd ed. New York: Raven Pr; 1995:466-478.

**Türkçe kitaplar için:** Sözen TH, Bruselloz. Topçu AW, Söyletir G, Doğanay M, editörler. İnfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyoloji. Cilt 1. Sistemlere Göre İnfeksiyonlar. 1. Baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 2002. s.636-42.

**Yazar ve editörün aynı olduğu kitaplar için;** Yazar(lar)ın/editörün soyad(lar)ı ve isim(ler)inin başharf(ler)i, bölüm başlığı, editörün(lerin) ismi, kitap ismi, kaçınıcı baskı olduğu, şehir, yayınevi, yıl ve sayfalar belirtilmelidir.

Solcia E, Capella C, Kloppel G. Tumors of the exocrine pancreas. In: Solcia E, Capella C, Kloppel G, eds. Tumors of the Pancreas. 2nd ed. Washington: Armed Forces Institute of Pathology; 1997. p.145-210.

Sümbüloğlu K, Sümbüloğlu V. Önemlilik testleri. Sümbüloğlu K, Sümbüloğlu V, editörler. Biyoistatistik. 8. Baskı. Ankara: Hatipoğlu Yayınevi; 1998:76-156.

#### İletişim:

**Adres :** Türk Tıp Dergisi - Ankara Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi- Bilkent-06533Ankara /TÜRKİYE

**E-posta :** ttd@ataturkhastanesi.gov.tr

**Web :** www.ataturkhastanesi.gov.tr/ttd

## GENERAL INSTRUCTIONS

*Turkish Medical Journal* is an international, peer-reviewed journal of Ankara Atatürk Training and Research hospital that aims to reach all medical institutions and staff 3 times for a year. The journal is dedicated to publishing the highest quality original research articles, case reports, brief communications, letters to the Editor, medical book reviews, reviews and editorials on all topics relevant to experimental, basic or clinical medical sciences. The official language of the Journal is Turkish and English.

Neither the Editor(s) nor the publisher guarantees, warrants or endorses any product or service advertised in this publication. Articles are accepted for publication on the condition that they are original, are not under consideration by another journal, or have not been previously published. Direct quotations, tables, or illustrations that have appeared in copyrighted material must be accompanied by written permission for their use from the copyright owner and authors.

## SUBMISSION AND EVALUATION

In order to submit an article for the Turkish Medical Journal, you click "online article sending" link in [www.ataturkhastanesi.gov.tr/ttd](http://www.ataturkhastanesi.gov.tr/ttd) address (Only internet submitting will be considered). You also may follow up all the procedures related with your articles from this web site.

All articles are subject to review by the editor and two or more Turkish or foreign referees. Acceptance is based on significance, and originality of the material submitted. If the article is accepted for publication, it may be subject to editorial revisions to aid clarity and understanding without changing the data presented.

## EDITORIAL POLICIES

### SCIENTIFIC RESPONSIBILITY

All authors should have contributed to the article directly either academically or scientifically. All persons designated as authors should meet all of the following criteria's:

- Planned or performed the study,
- Wrote the paper or reviewed the versions,
- Approved the final version

It is the authors' responsibility to prepare a manuscript that meets scientific criteria's.

### ETHICAL RESPONSIBILITY

The Journal adheres to the principles set forth in the Helsinki Declaration (<http://www.wma.net/e/policy/b3.htm>) and holds that all reported research involving "Human beings" conducted in accordance with such principles. Reports describing data obtained from research conducted in human participants must contain a statement in the MATERIAL AND METHODS section indicating approval by the institutional ethical review board and affirmation that INFORMED CONSENT was obtained from each participant. All papers reporting experiments using animals must include a statement in the MATERIAL AND METHODS section giving assurance that all animals have received humane care in compliance with the Guide for the Care and Use of Laboratory Animals ([www.nap.edu/catalog/5140.html](http://www.nap.edu/catalog/5140.html)) and indicating approval by the institutional ethical review board.

Case reports should be accompanied by INFORMED CONSENT whether the identity of the patient is disclosed or not. If the proposed publication concerns any commercial product, the author must include in the cover letter a statement indicating that the author(s) has (have) no financial or other interest in the product or explaining the nature of any relation (including consultancies) between the author(s) and the manufacturer or distributor of the product. It is the authors' responsibility to prepare a manuscript that meets ethical criteria.

## EPIDEMIOLOGICAL AND STATISTICAL ANALYSIS

All manuscripts with statistical analysis are required to undergo biostatistical review to ensure appropriate study design, analysis, interpretation and reporting. The Journal requires that an individual with expertise in the field or a biostatistician review these manuscripts prior to submission. Manuscripts will undergo further biostatistical review as required by the Journal after submission. See "Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical www.icmje.org Journals" for additional information on statistical methods.

## LANGUAGE

The official languages of the Journal are Turkish and English. Turkish Dictionary of Turkish Language Association or online dictionary which is in [www.tdk.org.tr](http://www.tdk.org.tr) and also dictionaries which belongs to Turkish Medical Foundations must be taken into consideration in Turkish articles. Manuscripts and abstracts in English must be checked for language by an expert. And also, all writing and grammar mistakes in the articles, which are sent, are corrected by our redaction committee without changing the data presented.

## COPYRIGHT STATEMENT

In accordance with the Copyright Act of 1976, the publisher owns the copyright of all published articles. Statements and opinions expressed in the published material herein are those of the author(s).

All manuscripts submitted must be accompanied by the "Copyright Transfer and Author Declaration Statement form" This form is in [www.ataturkhastanesi.gov.tr/ttd](http://www.ataturkhastanesi.gov.tr/ttd) address.

## CATEGORIES OF ARTICLES

The Journal publishes the following types of articles:

**Editorial Commentary/Discussion:** Usually written by reviewers involved in the evaluation of a submitted manuscript, and published before the manuscripts.

**Original Research Articles:** Original prospective or retrospective studies of basic or clinical investigations in areas relevant to medicine.

Content: -Abstract (200-250 words; the structured abstract contain the following sections: objective, material and methods, results, conclusion; Turkish and English), Introduction, Material and Methods, Results, Discussion, Acknowledgements, References

**Review Articles:** The authors may be invited to write or may submit a review article. Reviews including the latest medical literature may be prepared on all medical topics. Authors who have published materials on the topic are preferred.

Content: -Mini abstract (no more than 50 words total), Abstract (200-250 words; without structural divisions; Turkish and English), Titles on related topics, References

**Letters to the Editor:** Readers are encouraged to submit commentary on articles published in the Journal within the last year. It does not include a topic and abstract and it should be no more than 500 words. The number of references should not exceed 5. Submitted letters should include a note indicating the attribution to an article (with the

number and date) and the name, affiliation and address of the author(s) at the end. Letters may be published together with a reply from the original author.

**Case Reports:** Brief descriptions of a previously undocumented disease process, a unique unreported manifestation or treatment of a known disease process, or unique unreported complications of treatment regimens. They should include an adequate number of photos and figures.

Content: -Abstract (100-150 words; without structural divisions; Turkish and English), Introduction, Case report, Discussion, References

**Medical Education:** Presentations of the latest basic or clinical investigations, which give a medical message to the readers.

Content: -Titles on related topics, References

**Medical Book Reviews:** Reviews and comments on current national and international medical books.

## MANUSCRIPT PREPARATION

Authors are encouraged to follow the following principles before submitting their material.

-The article should be written in IBM compatible computers with Microsoft Word.

**ABBREVIATIONS:** Abbreviations that are used should be defined in parenthesis where the full word is first mentioned. For commonly accepted abbreviations and usage, please refer to Scientific Style and Format.

## FIGURES, PHOTOS, TABLES AND GRAPHICS:

-Figures, photos, tables and graphics should be numbered and placed in relevant sections in the order of mentioning in the text and should be referred to at the end of the relevant sentence. All figures, photos, tables and graphics should have explanatory legends. Tables should be self-explanatory and should supplement the text. Each table should be on a separate page with a brief title for each. Abbreviations used in the table should be defined at the bottom of the table.

-If the figures, photos, tables and graphics to be included in the Word document are larger than 1 MB, they may be submitted as an additional .jpg or .gif file. In this case, the .jpg or .gif file should be numbered in accordance with the number of the figure, photo, table or graphic in the text.

- Abbreviations used in the table should be defined at the bottom of the table.

- If an illustration has been previously published, it should be accompanied with permission from the original source and this should be mentioned in the legend.

- Photos should be in good quality with good black-and-white contrast or color balance.

**COVER LETTER:** Cover letter should include statements about manuscript category designation, single-journal submission affirmation, conflict of interest statement, sources of outside funding, equipments (if so), approval for language for articles in English and approval for statistical analysis for original research articles.

**TITLE PAGE:** A concise, informative title (Turkish and English), should be provided. All authors should be listed with academic degrees, affiliations, addresses, office and mobile telephone and fax numbers, and e-mail and postal addresses. If the study was presented in a congress, the author(s) should identify the date/place of the congress of the study presented.

**ABSTRACT:** The abstracts should be prepared in accordance with the instructions in the "Categories of Articles" and placed in the article file.

**KEY WORDS:** Provide 2-5 key words in English and Turkish. Key words format should conform to that set forth in "Medical Subject Headings" (MESH). Please consult [www.nlm.nih.gov/mesh/MBrowser.html](http://www.nlm.nih.gov/mesh/MBrowser.html). Key words in Turkish should be the exact translation of MESH terms.

**MINI-ABSTRACT:** These should be prepared in accordance with the instructions in the "Categories of Articles" section. For original research articles and reviews only.

**REFERENCES:** References in the text should be numbered as superscript numbers and listed serially according to the order of mentioning on a separate page, double-spaced, at the end of the paper in numerical order. All authors should be listed if six or fewer, otherwise list the first three and add the et al. Journal abbreviations should conform to the style used in the Cumulated Index Medicus (please look at: [www.icmje.org](http://www.icmje.org)). Declarations, personal experiments, unpublished papers, thesis and web page addresses cannot be given as reference. Examples for writing references (please give attention to punctuation):

**Format for journal articles;** last name(s) and initial(s), title of article, journal name, date, volume number, and inclusive pages

Example:

Hasanoglu HC, Yildirim Z, Ermis H, Kilic T, Koksall N. Lung cancer and mesothelioma in towns with environmental exposure to asbestos in Eastern Anatolia. *Int Arch Occup Environ Health*. 2006;79:89-91.

**Format for books** which have authors and editors more than one; last names and initials, chapter title, editor's name, book title, edition, city, publisher, date and pages.

Example:

Phillips SJ, Whistant JP. Hypertension and stroke. In: Laragh JH, Brenner BM; eds. *Hypertension: Pathophysiology, diagnosis and management*. 2<sup>nd</sup> ed. New York: Raven Pr; 1995. p.466-78.

**Format for books which have single author and editor;** authors/editor's last name and initial(s), book title, edition, city, publisher, date and pages.

Example:

Em Mufti M. *Surgical Management of Hydatid Disease*. 1<sup>st</sup> ed. London: Butterworth; 1989. p.27-30.

## Correspondence:

Address: Turkish Medical Journal-Ankara Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi-Bilkent-06533 Ankara-Türkiye

E-mail: [ttd@aturkhastanesi.gov.tr](mailto:ttd@aturkhastanesi.gov.tr)

Web: [www.ataturkhastanesi.gov.tr/ttd](http://www.ataturkhastanesi.gov.tr/ttd)

# Tip 2 Diyabetes Mellitus İle $\beta_3$ Adrenerjik Reseptör Gen Polimorfizmi Arasındaki İlişki

## RELATIONSHIP BETWEEN THE $\beta_3$ ADRENERGIC RECEPTOR GENE POLYMORPHISM AND TYPE 2 DIABETES MELLITUS

Dr. Bekir ÇAKIR,<sup>a</sup> Dr. Muhsin ÖZDEMİR,<sup>b</sup> Dr. M. Hamza MÜSLÜMANOĞLU,<sup>b</sup>  
Dr. Oğuz ÇİLİNGİR,<sup>b</sup> Dr. S.GÜLER,<sup>c</sup> Dr. Atilla KURTULUŞ,<sup>b</sup> Dr. Hüseyin YURDAKUL,<sup>b</sup>  
Dr. Oya TOPALOĞLU,<sup>d</sup> Dr. Gül GÜRSOY,<sup>d</sup> Dr. Sevilhan ARTAN<sup>b</sup>

<sup>a</sup>Endokrinoloji Kliniği, <sup>d</sup>İç Hastalıkları Kliniği, Ankara Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, ANKARA

<sup>b</sup>Genetik BD, Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi ESKİŞEHİR

<sup>c</sup>Endokrinoloji Kliniği, Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, ANKARA

### Özet

Tip 2 Diyabetes Mellitusun etiyolojisinde gen polimorfizmlerinin önemli olduğu, bir çok çalışma tarafından iddia edilmektedir. Genetik polimorfizmler toplumdaki bireylerde ve Tip 2 Diyabetes Mellituslu (DM) hastalardaki genotipik dağılımını araştırmayı amaçladık.

$\beta_3$  adrenerjik reseptör gen polimorfizmi, çalışma grubunu oluşturan 116 Tip 2 diyabetes mellituslu hasta ve 100 sağlıklı bireyde polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) sonrası "restriction fragment length polymorphism" (RFLP) ile tanımlandı. Genotip dağılımı ile demografik veriler arasındaki ilişki, sağlıklı bireyler ile Tip 2 DM' lu hastalar arasında istatistiksel olarak değerlendirildi.

$\beta_3$  adrenerjik reseptör gen polimorfizmi TA, TT ve AA olarak tanımlandı. Hasta grubu ile kontrol grubu arasında TA ve TT gen polimorfizmleri arasında istatistiksel olarak bir fark bulunamadı ( $p>0.05$ ). (Sırasıyla %7.5 ile %9.9, ve %90.7 ile %89.1) Ancak kontrol grubunda AA polimorfizmi hiç tespit edilmezken hasta grubunda 2 olguda AA genotipi saptandı. Bu genotipe sahip hastaların obez olmayan, oral antidiyabetikler ile kan şekeri regüle olmayıp 100 ünitenin üzerinde insülin ile kabul edilebilir sınırlarda kan şekeri sahip orta yaşta iki kadın olgu olduğu görüldü.

$\beta_3$  adrenerjik reseptör gen polimorfizmi açısından sağlıklı bireyler ile Tip 2 DM' lu hastalar arasında bir ilişki saptanmadı. Bununla birlikte, literatürde  $\beta_3$  adrenerjik reseptör gen polimorfizmi açısından AA genotipine sahip diyabetik olguya rastlanmamıştır. Bu genotipe sahip vaka grubunda ileri genetik analizler yapılması gerektiğini düşüncesindeyiz.

### Abstract

The importance of the gene polymorphisms in the etiology of Type 2 Diabetes Mellitus (DM) has been claimed in multiple studies. In this study, since genetic polymorphism is a changeable feature from population to population, we aim to investigate the polymorphisms in  $\beta_3$  adrenergic receptor genes and genotype distribution in the healthy individuals and in the patients with Type 2 DM of Turkish population.

In 116 patients with Type 2 diabetes mellitus and in control group with 100 healthy individuals, the  $\beta_3$  adrenergic receptor gene polymorphisms were defined with restriction fragment length polymorphism (RFLP) following polymerase chain reaction (PCR). The relation between the genotypic distribution and demographic datas among the healthy individuals and the patients with Type 2 DM was evaluated statistically.

In the result of this study the  $\beta_3$  adrenergic receptor gene polymorphism was defined as TA, TT and AA. No statistical difference in TA and TT gene polymorphisms were detected in between healthy individuals and Type 2 DM patients ( $p>0.05$ ) (7.5%, 9.9% and 90.7%, 89.1%, respectively). However AA polymorphism could not be detected in control group, AA genotype was found in two cases of patients' group. When looking at the demographic datas of these patients who have this genotype, we saw that both of them were middle-aged female patients who were non-obese and their blood glucose levels could not be regulated by oral antidiabetics, so who had to be treated by injection of more than 100 IU insulin.

We didn't establish any relationship in the  $\beta_3$  adrenergic receptor gene polymorphism between the healthy individuals and the patients with Type 2 DM. But AA genotype of  $\beta_3$  adrenergic receptor gene polymorphism has not been detected in diabetic patients in the literature. We think that further genetic studies must be done in the patients who have this genotype.

**Anahtar Kelimeler:** Diyabetes Mellitus,  $\beta_3$  adrenerjik reseptör geni

**Key Words:** Diabetes mellitus,  $\beta_3$  adrenergic receptor genes

Turkish Medical Journal 2007, 1:55-60

**Yazışma Adresi/Correspondence:** Dr. Bekir ÇAKIR  
S.B Ankara Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi,  
Endokrinoloji Kliniği, ANKARA  
drcaakir@yahoo.com

Copyright © 2007 by Türk Tıp Dergisi

İnsülin salınımının yokluğu, insülin etkisinin azalması ya da insülin reseptörlerinin duyarsızlığı sonucu meydana gelen DM, insan sağlığını etkileyen önemli hastalıklardan biridir.<sup>1</sup> Genetik yat-

kinliği olan ve/veya metabolik kontrolü bozuk olan diyabetlilerde belirli gen polimorfizmlerinin varlığını ortaya çıkarmak hastalığın etiyopatogenezinin aydınlanmasına büyük katkı sağlayacaktır.

Kahverengi yağ dokusu infantlarda termogeneziste önemli rol oynar. Kahverengi yağ dokusunda  $\beta_1$  ve  $\beta_3$  reseptör ekspresyonunun olduğu ancak  $\beta_2$  reseptör ekspresyonunun bulunmadığı bilinmektedir. Yetişkinlerde çok az kahverengi yağ dokusu bulunur ve termogenezis üzerine çok az etkisi vardır. Ancak  $\beta_3$  agonistleri kullanılarak kahverengi yağ hücrelerini uyarma imkanı vardır.<sup>2,3</sup>  $\beta_3$  reseptörleri primer olarak yağ dokusunda bulunur ve kahverengi yağ dokusunda beyaz yağ dokusuna göre daha fazla orandadır.<sup>4</sup> Bu reseptörler aracılığı ile noradrenalin ile oluşan enerji metabolizmasındaki değişiklikler ve termogenez düzenlenir. Köpekler üzerinde yapılan deneysel çalışmalarda  $\beta_3$  agonist verilmesiyle diyetle oluşan obezitenin azaldığı gösterilmiştir. Bununla birlikte  $\beta_3$  reseptörlerinin normal fizyolojideki rolü halen tam olarak bilinmemektedir.

$\beta_3$  adrenerjik reseptör geni ilk defa 1989 da klonlanmış ve sekanslanmıştır.<sup>2</sup> İnsanlarda  $\beta_3$  reseptörünün enerji metabolizmasındaki önemi, 64 numaralı triptofanın arginin ile yer değiştirmesi ile oluşan genetik varyant prevalans çalışmaları ile ortaya konmuştur.<sup>5</sup> 390 Tip 2 DM'lu ve 252 sağlıklı kontrol grubu olmak üzere toplam 642 Pima yerlisinde yapılan bir araştırmada Trp64Arg allel frekansı 0.31 olarak bulunurken, 62 Meksikalı Amerikalı'da 0.13; 49 zencide 0.12 ve 48 beyaz bireyde 0.08 olarak bulunmuştur.<sup>6</sup> Morbid obezitesi olan bireylerde vücut ağırlığı arttıkça bu mutasyonun frekansının da arttığı iddia edilmiştir.<sup>7</sup>

Biz bu çalışmada,  $\beta_3$  adrenerjik reseptör gen polimorfizmi ile Tip 2 DM arasındaki ilişkiyi araştırmayı ve  $\beta_3$  adrenerjik reseptör geni için, çalışma grubumuzda, Türk toplumunun ilk genotip dağılım verilerini belirlemeyi amaçladık.

### Gereç ve Yöntemler

Bu çalışma Sağlık Bakanlığı Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi 3. İç Hastalıkları Kliniği ve polikliniğinde gerçekleştirildi. Çalışma için yerel

etik komite izni alındı.

Çalışmaya 116 Tip 2 DM'lu hasta ve 100 sağlıklı gönüllü dahil edildi. Hastalar ve sağlıklı kontrol grubunu oluşturan bireyler çalışma konusunda bilgilendirildi ve onayları alındı. Hastalar diyabet öyküsü, eşlik eden hastalıklar, hipertansiyon varlığı, yaş, diyabet süresi açısından sorgulandı. Detaylı fizik muayeneleri yapıldı. Vücut kitle indeksi (VKİ), kan şekeri, kreatinin, total kolesterol, HDL ve LDL kolesterol, trigliserit, HbA<sub>1c</sub>, albuminüri, retinopati, nöropati, koroner arter hastalığı, periferik arter hastalığı ölçüm ve değerlendirmeleri yapıldı. Kontrol amacıyla 100 sağlıklı kişiden kan alınarak toplam 226 örneğin DNA ekstraksiyonu yapıldı ve genotipler belirlendi.

Hastaların muayenesi ve kan parametrelerinin belirlenmesi

Hastaların Tip 2 DM tanıları American Diabetes Association (ADA)'ın 1997 kriterleri göz önüne alınarak, Hipertansiyon tanıları ise JNC 7 kriterlerine göre hastaların tıbbi kayıtları gözden geçirilerek doğrulandı. Hasta yaşı ve diyabet süresi, "yıl" olarak kaydedildi. Boy metre olarak, vücut ağırlığı kilogram olarak kaydedildi. Buna göre vücut kitle indeksi:

$VKİ = \text{vücut ağırlığı} / (\text{boy})^2 = \text{kg/m}^2$ , formülüne göre hesaplandı.

Bütün hastalarda, 12 saat açlığı takiben sabah alınan kan örneklerinde, açlık kan şekeri, kreatinin (cr), total kolesterol, trigliserid ve standart diyabetik kahvaltıdan 2 saat sonraki tokluk kan şekeri ölçümü, kolorimetrik yöntemle modular sistemde (Abbot Diagnostic) yapıldı. Glikolize hemoglobin (HbA<sub>1c</sub>) ölçümü RIA kiti (Linco Research Inc. Missouri USA) kullanılarak yapıldı ve % olarak kaydedildi.

Nefropati tanısı için hastalara sabah ilk idrarın dışarı atılmasını takiben 24 saatlik idrarlarını biriktirmeleri ve bu işlemde 24 saat önce ve biriktirme işlemi süresince egzersiz yapmamaları istendi. İdrar albümin konsantrasyonu nefelometrik yöntemle saptandı. Hastalar idrar albümin düzeyine göre normoalbuminürik (<30 mg/gün), mikroalbuminürik (30-300 mg/gün), makroalbuminürik (>300 mg/gün) olarak sınıflandırıldı. Hasta-

larda son 6 aylık dönemde en az 2 kez mikro veya makroalbuminüri saptanması halinde mikro veya makroalbuminüri var olarak kabul edildi.

Diyabetik nöropati varlığını araştırmak amacıyla periferik ve otonom nöropatiye ait olabilecek semptomlar sorgulandı. Tanı için duyu muayenesi (ağrı, yüzeysel dokunma, vibrasyon ve pozisyon hissi) ve EMG uygulandı. Hastalar periferik nöropati varlığına göre iki gruba ayrıldı.

Retinopati tanısı için hastaların oftalmoskop ile göz dibi muayenesi yapıldı. Buna göre hastalar retinopatisi olmayan grup, nonproliferatif retinopati ve proliferatif retinopatisi olan grup olarak üç alt gruba ayrıldı.

### DNA İzolasyonu ve T64A $\beta_3$ Adrenerjik Reseptör Polimorfizminin Belirlenmesi

Hastalardan ve sağlıklı kontrollerden EDTA'lı tüplere 2 cc kan alındı. Toplanan tüm kan örneklerinden Qiagen DNA extraction kiti ile 4-14 mikrogram DNA elde edildi. Elde edilen genomik DNA örnekleri ticari olarak satılmakta olan uygun primerlerle polimeraz zincir reaksiyonuna sokuldu. T64A  $\beta_3$  gen polimorfizmi TT, TA, AA olarak tanımlandı. Genotipik dağılımlar hasta ve kontrol grubunda istatistiksel olarak karşılaştırıldı.

DNA örneklerinin PCR ile çoğaltılması

Hem hasta, hem de kontrol gurubu bireylerinden elde edilen DNA örnekleri aşağıda verilen PCR karışımı ve PCR şartları kullanılarak çoğaltıldı. Bu amaçla;

5-CGCCCAATACCGCCAACAC-3 ve

5-CCACCAGGAGTCCCATCACC-3

primerleri kullanıldı.<sup>10</sup>

#### PCR Karışımı (Bir örnek için)

10XPCR Buffer	5 microlitre
dNTPmix	5 microlitre
Primer 1	2 microlitre
Primer 2	2 microlitre
Taq Polimeraz	0.2 microlitre
ddH2O	35.8 microlitre
DNA	<u>5 microlitre</u>
Toplam	50 microlitre

#### PCR Şartları

95 C.....3 dk.

94 C.....40 sn.

61 C.....40 sn. (35 döngü)

72 C.....40 sn.

72 C.....7 dk.

4 C.....Beklemede.

### PCR ürünlerinin restriction endonükleazlar ile kesimi ve genotipleme

T64A  $\beta_3$  adrenerjik reseptör polimorfizmini belirlemek için BstOI restriction endonükleaz ile kesim uygulandı.

Her 20 microlitre PCR ürününe 2.5 ml buffer, 2 ünite BstOI ve 2.3 microlitre ddH2O ilave edilerek 37 C'lik su banyosunda 15 saat inkübe edilerek 210 bp'lik fragmentin 161, 99, 62, 30, 12 ve 7 bp'lik fragmentlere ayrılması sağlandı. Kesim işleminden sonra DNA fragmentleri %3'lük agaroz jel elektroforez yöntemi ile birbirinden ayrıldıktan sonra 1mg/ml etidyum bromür ile görünür hale getirilerek CCD kamera ile incelendi (Şekil 1). RFLP analiz sonucunda 3 farklı genotip belirlendi. Bunlar;

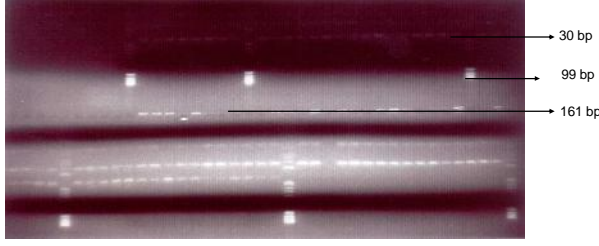
64TT homozigot normal (wild type): 99, 62, 30, 12, 7

64TA heterozigot: 161, 99, 62, 30, 12, 7

64AA homozigot mutant: 161, 30, 12, 7 genotipleridir.

#### İstatistik

Çalışmanın istatistik değerlendirmesi için SPSS Windows 13.0 paket programı kullanıldı. Grup ortalamalarının karşılaştırılmasında bağımsız örnekler t testi kullanıldı. Veriler, ortalama  $\pm$  standart hata olarak ifade edildi. P değeri 0.05'in altındaki değerler anlamlı olarak kabul edildi. Hasta ve kontrol grubu arasında, belli bir gen polimorfizmine sahip olma oranları arasındaki farklılıklar Kolmogorov-Smirnov testi kullanılarak değerlendirildi.



**Şekil 1.** Marker: pBR322 DNA/BsuRI, ve B3 Adrenerjik Reseptör Geninin BstO I ile kesimi sonucu elde edilen bantların görüntüsü.

## Sonuçlar

Çalışmamızda 116 Tip 2 DM' lu hasta ve 100 kontrol olgusu olmak üzere toplam 216 kişi değerlendirildi.

Hasta grubunun yaş ortalaması  $60 \pm 15.2$  yıl, kontrol grubunun ise  $62.9 \pm 11.11$  yıl idi ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamsızdı ( $p > 0.05$ ). Hasta grubunun vücut kitle indeksi  $27.9 \pm 6.18$   $\text{kg/m}^2$ , kontrol grubunun ise  $24.6 \pm 4.24$   $\text{kg/m}^2$  idi. Hasta grubunun sistolik kan basıncı ortalaması  $130.4 \pm 23.8$  mmHg, diastolik kan basıncı ortalaması ise  $79.1 \pm 15.1$  mmHg idi.

Hasta grubu kendi içinde değerlendirildiğinde 36 olguda vücut kitle indeksi  $30 \text{ kg/m}^2$  nin üzerinde, 32 olguda total kolesterol düzeyi  $200 \text{ mg/dl}$  nin üzerinde, 46 olguda trigliserit düzeyi  $140 \text{ mg/dl}$  nin üzerinde, 59 olguda HDL düzeyi  $40 \text{ mg/dl}$  nin altında, 27 olguda ise LDL kolesterol  $130 \text{ mg/dl}$  nin altında idi. Komplikasyonlar açısından bakıldığında 26 hastada mikroalbuminüri, 16 hastada makroalbuminüri, 29 hastada nonproliferatif retinopati, 13 hastada proliferatif retinopati, 1 hastada inme, 14 hastada koroner arter hastalığı, 5 hastada diyabetik ayak, 44 hastada ise diyabetik nöropati tespit edildi. Hasta ve kontrol grubunun demografik ve biyokimyasal parametreler açısından karşılaştırmalı verileri Tablo 1'de sunulmuştur.

Bu çalışmada  $\beta_3$  adrenerjik reseptör gen polimorfizmi TA, TT ve AA olarak tanımlandı. Hasta grubu ile kontrol grubu arasında TA ve TT, gen polimorfizmleri sıklığı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı. (Sırasıyla %7.5 ile %9.9, ve %90.7 ile %89.1) ( $p > 0.05$ ) (Kolmogorov-Smirnov testi ile  $z = 0.366$ ,  $p = 0.999$   $p > 0.05$ ) (Tablo 2). Bununla birlikte kontrol grubunda AA polimorfizmi hiç tespit edilemezken

**Tablo 1.** Hasta ve kontrol grubunun demografik ve biyokimyasal parametreler açısından karşılaştırmalı verileri.

	Hasta (N=116)			Güven Aralığı		Kontrol (n=100)			Güven Aralığı		p
Erkek / Kadın	56	/	60			47	/	53			AD*
Yaş (yıl)	60.0	±	15.3	60±2.78		62.9	±	11.1	62.9±2.17		AD
Sistolik KB (mmHg)	130.4	±	23.9	130.4±4.33		129.3	±	21.7	129.3±4.25		AD
Diastolik KB (mmHg)	79.2	±	15.2	79.2±2.76		75.4	±	13.2	75.4±2.58		AD
Nabız ( $\text{dk}^{-1}$ )	83.9	±	9.4	83.9±1.70		78.7	±	7.4	78.7±1.45		AD
Boy (cm)	160.0	±	8.6	160.0±1.54		165.8	±	9.2	165.8±1.80		AD
Ağırlık (kg)	71.3	±	14.6	71.3±2.64		67.8	±	13.5	67.8±2.64		AD
VKİ ( $\text{kg/m}^2$ )	28.0	±	6.2	28.0±1.11		24.6	±	4.2	24.6±0.82		AD
Glukoz (mg/dl)	169.1	±	72.0	169.1±13.09		87.3	±	6.1	87.3±1.19		<b>0.001</b>
Kolesterol (mg/dl)	180.9	±	52.5	180.9±9.54		173.3	±	47.9	173.3±9.38		AD
Trigliserid (mg/dl)	153.4	±	122.1	153.4±22.2		130.2	±	98.7	130.2±19.3		AD
HDL-Kolesterol (mg/dl)	43.2	±	11.2	43.2±0.019		45.7	±	9.8	45.7±1.92		AD
LDL-Kolesterol (mg/dl)	111.3	±	39.5	111.3±7.17		105.9	±	43.7	105.9±8.56		AD
HbA1c (%)	9.2	±	2.4	9.2±0.43		4.7	±	1.0	4.7±0.19		<b>0.001</b>
Üre (mg/dl)	56.1	±	45.9	56.1±8.34		30.7	±	12.3	30.7±2.41		AD
Kreatinin (mg/dl)	1.7	±	2.1	1.7±0.37		0.9	±	0.2	0.9±0.039		AD

\*AD = İstatistik olarak anlamlı değil

**Tablo 2.**  $\beta_3$  adrenerjik reseptör polimorfizm oranlarını gösteren dağılım.

	TT genotipi	TA genotipi	AA genotipi
Hasta oranı	%90.7	%7.5	%1.8
Kontrol oranı	%89.1	%9.9	%0

hasta grubunda 2 olguda AA genotipi saptandı. Hasta grubu kendi içinde değerlendirildiğinde obez grupta, obez olmayan gruba göre TA polimorfizmi varlığı anlamlı derecede yüksekti ( $p=0.002$ ). Yine hiperkolesterolemili hasta grubunda TA polimorfizmi sıklığı normokolesterolemik gruba göre anlamlı derecede fazla idi ( $p=0.006$ ). LDL yüksekliği olan hastalarda, TA polimorfizmi sıklığı, LDL yüksekliği olmayan hasta grubuna göre belirgin şekilde fazla idi ( $p=0.013$ ).

### Tartışma

$\beta_3$  Trp64Arg mutasyonunun, özellikle homozigot ise, Tip 2 DM' lu hastalarda obezite ile ilişkili olduğu iddia edilmiştir.<sup>8</sup> Aynı çalışmada Trp64Arg mutasyonu sıklığı açısından Tip 2 DM' lu hasta grubu ile (%20.5) kontrol grubu arasında (%16.3) anlamlı bir fark bulunamamıştır. Bu nedenle bu mutasyonun Tip 2 DM oluşmasında majör bir risk faktörü olmadığı iddia edilmiştir. Bizim verilerimizde de bu çalışma ile benzer sonuçlara ulaşılmış ve kontrol grubu ile hasta grubu arasında, Trp64Arg polimorfizmlerinin sıklığı açısından fark bulunmamıştır. Ancak bizim çalışmamızda, hasta grubu kendi içinde değerlendirildiğinde, TA polimorfizmi ile obezite, hiperkolesterolemi ve LDL yüksekliği arasında bir ilişki tespit edilmiştir.

Widen ve ark.nın yaptığı bir çalışmada,  $\beta_3$  adrenerjik reseptör gen polimorfizmi, 128 Tip 2 DM' lu ve 207 sağlıklı kontrol olmak üzere toplam 335 kişide araştırılmış ve non-diyabetik kişiler (%12) ile Tip 2 DM' lu hastalar arasında mutant allel sıklığı açısından anlamlı bir fark bulunamamıştır.<sup>8</sup> Ancak diyabet başlangıç yaşının, mutasyonu olanlarda (ortalama yaş 56) olmayanlara göre (ortalama yaş 61) daha erken olduğu saptanmıştır. Diyabeti olmayan ancak mutasyonu olan kişilerde

bel/kalça oranı daha yüksek bulunmuştur. Ayrıca oral glukoz tolerans testine cevapta daha yüksek insülin düzeyleri tespit edilmiş ve diyastolik kan basıncı ortalamaları da daha yüksek bulunmuştur.

Zhang ve ark.  $\beta_3$  adrenerjik reseptör gen polimorfizmini araştırdıkları 227 Tip 2 DM' lu ve 166 sağlıklı kontrol olgusunda, var olan mutasyonun insülin rezistansı ve dislipidemi ile ilişkisi olmadığını iddia etmişlerdir.<sup>9</sup> Matsushita ve ark., 182 postmenopozal, 99 premenopozal olmak üzere toplam 312 sağlıklı Japon kadını 4 yıl boyunca takip etmişler ve 4 yıllık periyotta ortaya çıkan antropometrik ve biyokimyasal değişikliklerin  $\beta_3$  adrenerjik reseptör gen polimorfizmi ile ilişkilerine bakmışlar ve değişiklik tespit edememişlerdir.<sup>10</sup> Arashiro ark., 105 obez Japon çocukta yaptıkları çalışmada  $\beta_3$  adrenerjik reseptör gen polimorfizmini araştırmışlar ve Trp64 Arg mutasyonuna sahip çocukların kontrol grubuna göre daha obez ve daha düşük HDL'ye sahip olduklarını tespit etmişlerdir.<sup>11</sup> Okumura ve ark. ise rutin yıllık takip muayeneleri için başvuran 33 ile 59 yaşları arasında sağlıklı 136 Japon bireyde  $\beta_3$  adrenerjik reseptör gen polimorfizmini araştırmışlar ve Trp64Arg mutasyonu ile azalmış LDL partikülü arasında korelasyon bulduklarını iddia etmişlerdir.<sup>12</sup> Marti ve ark. 159 obez bireyi incelemişler bu bireyler içinde sedanter yaşamı olan obezler ile Trp64Arg mutasyonu arasında ilişki tespit ederken aktif yaşamı olan hasta grubunda benzer bir ilişki tespit edememişlerdir.<sup>13</sup> Rawson ve ark., 35 obez postmenopozal kadını incelemiş ve Trp64Arg mutasyonuna sahip olan ile olmayan hasta grubunun, kilo kaybı düzeyi ve vücut kompozisyonu arasında bir fark bulamamışlardır.<sup>14</sup>

Bütün bu çalışmaların sonunda  $\beta_3$  reseptör gen mutasyonu Tip 2 DM gelişimi için bir risk faktörü değildir sonucuna ulaşabiliriz. Bununla birlikte, biz çalışmamızda,  $\beta_3$  adrenerjik reseptör gen polimorfizmi açısından TA polimorfizmine sahip olmanın, Türk toplumu için obezite, insülin direnci, hiperlipidemi ve makrovasküler hastalıklar açısından bir risk faktörü olabileceğini sonucuna vardık. Aynı zamanda,  $\beta_3$  adrenerjik reseptör gen polimorfizmi ile ilgili literatür gözden geçirildiğinde AA genotipinin diyabetik hastalarda bu



güne kadar tespit edilmediğini saptadık. Çalışma grubumuzda AA polimorfizmi tespit edilen hastaların demografik verilerine bakıldığında, bu hastaların non-obez, oral antidiyabetikle kan şekeri regüle olmayıp 100 ünitenin üzerinde insülinle kabul edilebilir sınırlarda kan şekere sahip, orta yaşta iki kadın olduğu görüldü. Bu olgulara da ileri genetik analizler uygulanması gerektiği düşünülmektedir.

#### KAYNAKLAR

1. Damcı T. Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim Geni ve Diyabet. *Aktüel Tıp Dergisi*. 2000;5:26-8.
2. Emorine LJ, Marullo S, Brien-Sutren MM, Patey G, Tate K, Dalavier-Klutchko C, Strosberg AD. Molecular characterization of human  $\beta_3$  adrenergic receptor. *Science*. 1989;245:1118-21.
3. Ozata M.  $\beta_3$  adrenerjik reseptör gen polimorfizmi ve non insülin dependent diyabetes mellitus. *Diyabetes Mellitus Mezuniyet Sonrası Eğitim kitabı*.1997; 81-90.
4. Blin LEN, Strosberg AD. The Human  $\beta_3$  adrenoreceptor: the search for a physiological function. *Trends Pharmacol Scie*. 1994;15:3-6.
5. Knowler WC. Letter to editor. Association of Trp 64 Arg mutation of the  $\beta_3$  adrenerjik receptor gene with NIDDM. *Diabetologia*. 1996;39:1411-2.
6. Walston J, Silver K, Bogardus C, et al. Time of onset of non-insülin dependent diyabetes mellitus and genetic variation in the  $\beta_3$  adrenergic –receptor gene. *N Eng J Med* 1995;333:382-3.
7. Clement K, Vaisse C, Manning BJ, et al. Genetic variation in the  $\beta_3$  adrenergic receptor and an increased capacity to gain weight in patients with morbid obesity. *N Eng J Med*. 1995;333:352-4.
8. Fujisawa T, Ikegami H, Yamato E, et al. Association of Trp64 Arg mutation of the  $\beta_3$  adrenergic receptor with NIDDM and body weight gain. *Diabetologia* 1996;39: 349-52.
9. Zhang Y, Wat N, Stratton IM, et al, UKPDS 19: Heterogeneity in NIDDM: separate contributions of IRS-1 and  $\beta_3$  adrenergic receptor mutations to insulin resistance and obesity respectively with no evidence for glycogen synthase gene mutations. *Diabetologia* 1996;39:1505-11.
10. Matsushita H, Kurabayashi T, Tomita M, Kato N, Tanaka K. Effects of uncoupling protein 1 and beta3-adrenergic receptor gene polymorphisms on body size and serum lipid concentrations in Japanese women. *Maturitas* 2003; 45:39-45.
11. Arashiro R, Katsuren K, Fukuyama S, Ohta T. Effect of Trp64Arg mutation of the beta3 adrenergic receptor gene and C161T substitution of the peroxisome proliferator activated receptor gamma gene on obesity in Japanese children. *Pediatr Int* 2003;45:135-41.
12. Okumura K, Matsui H, Ogawa Y, et al. The polymorphism of the beta3-adrenergic receptor gene is associated with reduced low-density lipoprotein particle size. *Metabolism* 2003;52:356-61.
13. Marti A, Corbalan MS, Martinez-Gonzalez MA, Martinez JA. TRP64ARG polymorphism of the beta 3-adrenergic receptor gene and obesity risk: effect modification by a sedentary lifestyle. *Diabetes Obes Metab* 2002;4: 428-30.
14. Rawson ES, Nolan A, Silver K, Shuldiner AR, Pohlman ET. No effect of the Trp64Arg beta(3)-adrenoceptor gene variant on weight loss, body composition, or energy expenditure in obese, Caucasian postmenopausal women. *Metabolism* 2002;51:801-5.

# Akut Faz Reaktanların Disk Hernisi İle İlişkisi

## THE RELATIONSHIP BETWEEN ACUTE PHASE REACTANTS AND DISC HERNIA

Fatih Ersay DENİZ,<sup>a</sup> Beytullah YILDIRIM,<sup>b</sup> İlker ETİKAN<sup>c</sup>

<sup>a</sup>Nöroşirürji ABD, <sup>b</sup>İç Hastalıkları ABD, <sup>c</sup>Biyostatistik ABD, Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi, TOKAT

### Özet

Disk hernileri ve ultrasensitif CRP düzeyi arasında ilişki olduğu ileri sürülmektedir. Bu çalışmada, bel ağrısı şikayeti ile başvurmuş olan hastalarda fizik muayene, bilgisayarlı tomografi ve akut faz reaktanları arasındaki ilişkinin saptanması amaçlanmıştır.

Çalışmaya bel ağrısı şikayeti ile başvuran 103 hasta dahil edildi. Fizik muayene sonrası kanda beyaz küre, sedimentasyon, romatoid faktör, CRP tetkikleri yapıldı. Lomber vertebra tomografileri çekildi. Tomografi bulguları normal (grup 1) ve anormal (grup 2) olan hastalar karşılaştırıldı.

Grup 1 16 hastadan oluşmakta olup, beyaz küre  $6560 \pm 1970/\text{mm}^3$ , CRP  $5.1 \pm 6.3$  mg/L, sedimentasyon  $9.7 \pm 6.5$  mm/st, RF  $9.8 \pm 0.4$  IU/ml bulundu. Grup iki 87 hastadan oluşmakta olup, beyaz küre  $7180 \pm 1660/\text{mm}^3$ , CRP  $4.7 \pm 3.6$  mg/L, sedimentasyon  $12.5 \pm 8.3$  mm/st, RF  $10.5 \pm 7.3$  IU/ml bulundu. Grupların laboratuvar parametreleri arasında fark bulunmadı. Duyu kaybı bulunan hastaların beyaz küre sayısı ( $p=0.017$ ), refleks bozukluğu bulunan hastaların ise sedimentasyon değeri ( $p=0.002$ ), normal grup hastalardan yüksek tespit edildi.

Disk hernisi ile nefelometrik yöntemle bakılan CRP arasında ilişki saptanmamıştır. Duyu kaybı bulunan hastalarda beyaz küre sayısı, refleks bozukluğu tespit edilen hastalarda ise sedimentasyon yüksek bulunmuştur. Bu durum disk hernilerinde akut faz reaktanlarının radyolojik bulgulardan ziyade muayene bulguları ile paralellik gösterdiğini düşündürmektedir.

**Anahtar Kelimeler:** Akut faz reaktanları; disk hernisi; bilgisayarlı tomografi

Turkish Medical Journal 2007, 1:61-65

### Abstract

High level of ultra sensitive CRP is known to be present in disc hernia. The relationship between physical findings, blood acute phase reactant levels and computed tomographic findings in disc hernia are studied.

In the study 103 patients were included. After physical examination, leukocyte count, sedimentation rate, romatoid factor and CRP levels are measured. Two groups (group 1 normal computed tomographic findings and group 2 (abnormal computed tomographic findings) are compared.

Group 1 was composed of 16 patients with leukocyte count of  $6560 \pm 1970/\text{mm}^3$ , CRP of  $5.1 \pm 6.3$  mg/L, sedimentation rate of  $9.7 \pm 6.5$  mm/hr and romatoid factor level of  $9.8 \pm 0.4$  IU/ml. Group 2 was composed of 87 patients with leukocyte count of  $7180 \pm 1660/\text{mm}^3$ , CRP of  $4.7 \pm 3.6$  mg/L, sedimentation rate of  $12.5 \pm 8.3$  mm/hr and romatoid factor level of  $10.5 \pm 7.3$  IU/ml. There was no difference in laboratory findings at two groups. Leukocyte count in patients with sense disturbance ( $p=0.017$ ) and sedimentation rate in patients with diminished reflex ( $p=0.002$ ) were higher than normal group.

There was no relation found between disc hernia and CRP levels observed by nephelometric method. Higher leukocyte count in patients with sense disturbance and higher sedimentation rate in patients with diminished reflex were established. It was thought that the blood acute phase reactant levels are in correlation with the physical findings in disc hernia rather than radiological findings.

**Key Words:** Acute-phase proteins; intervertebral disk displacement; tomography scanners, x-ray computed

**D**isk hernilerinin sinir kökü etrafında lokal enflamatuvar süreç oluşturduğunu, şikayetlere yol açan tek faktörün mekanik

bası olmadığını, enflamatuvar sürecinde bunda katkısının olabileceğini belirten yayınlar vardır.<sup>1,2</sup> Bu enflamatuvar süreçte yer alan mediatörler arasında prostoglandin A2, fosfolipaz A2, interlökin 1, interlökin 6, tromboksan B2 sayılabilir.

Yayınlarda disk hernilerinde enflamatuvar mediatörlerin arttığı bildirilmiş olmakla birlikte, bu mediatörlerin düzeylerinin klinik durum ile ilişkisi tam belirlenememiştir. Çalışmamızda akut faz reaktanları düzeyi, tomografik inceleme sonu-

2005 Türk Nöroşirürji Derneği 19. Bilimsel Kongresi'nde poster olarak sunulmuştur.

**Yazışma Adresi/Correspondence:** Fatih Ersay DENİZ  
Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi,  
Nöroşirürji ABD, TOKAT  
ersaymd@yahoo.com

Copyright © 2007 by Türk Tıp Dergisi

Turkish Medical Journal 2007, 1

cu ve klinik durum bir arada değerlendirilmek suretiyle aradaki muhtemel olabilecek ilişki incelenmiştir.

### Gereç ve Yöntemler

Çalışmaya Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Nöroşirürji Anabilim Dalı'na 2004 yılında bel ağrısı, bacak ağrısı şikayetleri ile başvuran hastaların dosyalarında geriye dönük yapılan inceleme sonrası 103 tanesi dahil edildi. Dahil edilme kriterleri olarak bel ve/veya bacak ağrısı şikayeti ile başvurulmuş olunması, beyaz küre (BK), sedimantasyon, romatoid faktör (RF), C-reaktif protein (CRP) tetkiklerinin çalışılmış olması, bel tomografik incelemelerinin yapılmış olması ve akut faz reaktanlarının yüksekliğine neden olabilecek diğer sebeplerin hikaye, muayene ve tetkiklerinde bulunmamış olması olarak belirlendi. Hastalar görüntüleme yöntemi sonuçlarına göre grup 1 (normal) ve grup 2 (normal olmayan) olarak sınıflandı.

### Bulgular

Grup 1 16 hastadan (4 erkek, 12 kadın) oluşmakta olup, yaş ortalaması  $34.1 \pm 7.5$  yıl, beyaz

küre  $6560 \pm 1970/\text{mm}^3$ , CRP  $5.1 \pm 6.3$  mg/L, sedimantasyon  $9.7 \pm 6.5$  mm/st, RF  $9.8 \pm 0.4$  IU/ml bulundu. Grup 2 ise 87 hastadan (29 erkek, 58 kadın) oluşmakta olup, yaş ortalaması  $44.6 \pm 11.3$  yıl, beyaz küre  $7180 \pm 1660/\text{mm}^3$ , CRP  $4.7 \pm 3.6$  mg/L, sedimantasyon  $12.5 \pm 8.3$  mm/st, RF  $10.5 \pm 7.3$  IU/ml bulundu. Hastaların laboratuvar değerlerinin ortalamaları ve standart sapmaları hesaplandı. Grupların karşılaştırılmasında "iki ortalama arasındaki farkın önemlilik testi" kullanıldı. Grup 1 ve 2'deki hastaların laboratuvar parametreleri arasında fark bulunmadı (Tablo 1). Fizik muayenede duyu, motor, refleks ve germe testi bulgularından en az biri bulunan hastaların oluşturduğu grubun sedimantasyonu, normal grup hastalardan düşüktü ( $p=0,036$ ) (Tablo 2). Sadece duyu kaybı saptanan hastaların beyaz küre sayısı ( $p=0.017$ ), sadece refleks bozukluğu olan hastanın ise sedimantasyonu ( $p=0,002$ ) normal bulgulu hastalardan yüksek bulundu (Tablo 3, 5). Diğer fizik muayene ve tomografik bulgularıyla kan değerleri arasında ilişki saptanmadı (Tablo 4, 6). Ayrıca tomografide tek veya birden fazla mesafeyi tutan anormal bulguları olan hastaların laboratuvar ölçümleri arasında fark gözlenmedi.

**Tablo 1.** Tomografi bulgularına göre laboratuvar parametrelerinin karşılaştırılması (İki ortalama arasındaki farkın önemlilik testi)

	Grup 1	Grup 2	p
CRP (mg/L)	$5.1 \pm 6.3$	$4.7 \pm 3.6$	0.710
Sedimentasyon (mm/saat)	$9.7 \pm 6.5$	$12.5 \pm 8.3$	0.211
Romatoid Faktör (IU/ml)	$9.8 \pm 0.4$	$10.5 \pm 7.3$	0.721
Lökosit ( $/\text{mm}^3$ )	$6560 \pm 1970$	$7180 \pm 1660$	0.187

**Tablo 2.** Fizik muayeneye göre laboratuvar parametrelerinin karşılaştırılması.

	Fizik muayene bulguları normal	Fizik muayene bulguları anormal	p
CRP (mg/L)	$4.9 \pm 5.2$	$4.7 \pm 2.6$	0.730
Sedimentasyon (mm/saat)	$10.3 \pm 8.7$	$13.7 \pm 7.2$	<b>0.036*</b>
Romatoid Faktör (IU/ml)	$11 \pm 9.4$	$9.8 \pm 0.9$	0.379
Lökosit ( $/\text{mm}^3$ )	$6780 \pm 1780$	$7370 \pm 1620$	0.087

\* $t=2.125$  (iki ortalama arasındaki farkın önemlilik testi).

**Tablo 3.** Duyu kaybına göre laboratuvar parametrelerinin karşılaştırılması

	Duyu kaybı yok	Duyu kaybı var	p
CRP (mg/L)	5 ± 4.6	4.1 ± 1.6	0.359
Sedimentasyon (mm/saat)	12.1 ± 8.5	11.6±6.5	0.783
Romatoid Faktör (IU/ml)	10.5 ± 7.6	10 ± 1.2	0.734
Lökosit (/mm <sup>3</sup> )	6860 ± 1680	7810 ± 1660	<b>0.017*</b>

\*t= 2.427 (İki ortalama arasındaki farkın önemlilik testi).

**Tablo 4.** Motor kaybın mevcudiyetine göre laboratuvar parametrelerinin karşılaştırılması.

	Motor kayıp var	Motor kayıp yok	p
CRP (mg/L)	6.1 ± 4.8	4.7 ± 4	0.346
Sedimentasyon (mm/saat)	13.1 ± 7.4	11.9 ± 8.2	0.690
Romatoid Faktör (IU/ml)	9.8 ± 0.4	10.5 ± 7.1	0.791
Lökosit (/mm <sup>3</sup> )	7890 ± 1710	7010 ± 1710	0.169

t= 2.427 (İki ortalama arasındaki farkın önemlilik testi).

**Tablo 5.** Refleks bozukluğu mevcudiyetine göre laboratuvar parametrelerinin karşılaştırılması

	Refleks Bozukluğu Var	Refleks Bozukluğu Yok	p
CRP (mg/L)	4.6 ± 2.1	4.8 ± 4.4	0.833
Sedimentasyon (mm/saat)	16.8 ± 7.9	10.8 ± 7.7	<b>0.002*</b>
Romatoid Faktör (IU/ml)	9.7 ± 0.5	10.6 ± 7.6	0.575
Lökosit (/mm <sup>3</sup> )	6970 ± 1510	7110 ± 1770	0.731

t= 3.125 (İki ortalama arasındaki farkın önemlilik testi).

**Tablo 6.** Germe testine göre laboratuvar parametrelerinin karşılaştırılması (İki Ortalama Arasındaki Farkın Önemlilik Testi).

	Germe testi Pozitif	Germe testi Negatif	p
CRP (mg/L)	4,6±1,9	4,8±4,3	0,857
Sedimentasyon (mm/saat)	16±8,9	11,5±7,9	0,069
Romatoid Faktör (IU/ml)	9,7±0,4	10,5±7,2	0,696
Lökosit (/mm <sup>3</sup> )	7820±1540	6970±1720	0,100

### Tartışma

Disk hernisine bağlı ağrı oluşumu iki farklı mekanizma ile açıklanmaya çalışılmaktadır. Bunlardan birincisi mekanik bası etkisidir, bu daha ağırlıklı pay sahibi olduğu düşünülen mekanizma-

dır. Ancak sadece mekanik bası etkisi ağrı oluşumunu açıklamaya yetmez. Klinik pratikte sıklıkla karşılaşıldığı gibi, bazen ufak sayılabilecek bir bası çok şiddetli ağrıya yol açabilirken, bazen ise oldukça büyük sayılabilecek bir bası, hastada fazla

bir ağrıya sebep olmayabilir. Ağrı oluşumunun diğer mekanizması enflamasyon olarak ifade edilmektedir. Günümüzde disk hernisinde enflamasyon mekanizmalarının varlığı ile ilgili birçok makale mevcuttur. Yalnız unutulmaması gereken durum, ilk mekanizma için izah edilen çelişkili durumun burada da söz konusu olmasıdır. Hastada az ağrıya yol açan orta-ileri bası durumunda ancak enflamasyon sürecinin de olmamış olması, az ağrılı durumu açıklayabilir. Bu durumu destekleyen bir çalışmada Habtemariam ve ark. 52 ameliyat edilmiş disk hernisi hastasının disk materyallerinde yaptıkları değerlendirmede 31 tanesinde Ig G ve/veya Ig M bulunduğunu tespit etmişlerdir. Kontrol grubuna göre materyallerde anlamlı derecede yüksek immünglobulin tespit etmişler ve enflamatuvar sürecin desteklenmiş olduğunu belirtmişlerdir. Ancak materyallerin immünglobulin bulundurması veya bulundurmamasının şikayet ve muayene bulguları ile ilişkisini saptamamışlardır.<sup>3</sup> Bu sonuçtan da yola çıkarak ağrı oluşumunun her iki mekanizma ile de tam izah edilemeyeceğini belirtmek mümkün olabilir. Sugimori ve ark. 48 lomber disk hastası ve 53 normal kontrolün yapılan tetkiklerinde, hasta grupta sensitif CRP değerlerini istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde yüksek tespit etmişlerdir. CRP yüksekliği ile herniasyon seviyesi, derecesi veya muayene bulguları arasında ilişki tespit edememişler ancak CRP seviyesi ameliyat öncesi dönemde daha yüksek tespit edilen grubun, ameliyat sonrası iyileşme oranlarının daha düşük olduğunu tespit etmişlerdir. Bu bulgu enflamatuvar sürecin desteklenmesi açısından anlamlıdır ve enflamasyonun daha yüksek olduğu hastalarda, sadece mekanik basının ortadan kaldırılmasının, kısa dönemde yeterli olamayacağını gösterilmesi açısından değerli olabilir. Ancak CRP yüksekliği ile bulgular arasında ilişki kurulamamış olması sonucun yorumlanmasında çelişiklere yol açmaktadır.<sup>2</sup> Brisby ve ark. yapmış oldukları bir çalışmada kısa süre önce şikayeti başlamış olan 39 hastanın 12 tanesinde, beyin omurilik sıvısında interlökin 8 (IL 8) seviyesinin artmış olduğunu tespit edilmişlerdir. Bu tespitin disk hernisi ve siyataljinin etiolojisinde enflamatuvar süreci desteklediğini belirtmişlerdir.

IL 8 seviyesi ile nörolojik muayene arasında ilişki bulamamışlar ve kontrol grubunun olmamasının da çalışmanın değerini sınırlayıcı bir durum olduğunu belirtmişlerdir.<sup>4</sup> Franson ve ark. yapmış oldukları bir çalışmada, insan disk materyalindeki fosfolipaz A<sub>2</sub> (PLA<sub>2</sub>) maddesinin enflamatuvar özellikte olduğunu tespit etmişlerdir.<sup>5</sup> Piperno ve ark. yapmış oldukları başka bir çalışmada ise 31 hastanın disk materyallerini incelemişler ve PLA<sub>2</sub> seviyesini yüksek tespit etmişlerdir. Ancak klinik bulgu derecesi ile PLA<sub>2</sub> yüksekliği arasında ilişki tespit edememişlerdir.<sup>1</sup>

CRP doku hasarından sonra saatler içerisinde ortaya çıkan, protein yapısında ve tayini en kullanışlı olan bir akut faz reaktanıdır. Disk hernilerinde enflamatuvar süreç lokal bir enflamatuvar süreç olduğundan, CRP yüksekliği tayini yapılabilmesi için ultrasensitif yöntemlerin kullanılması gereklidir.<sup>3</sup> Çalışmamızda bu bilgilerin günlük pratik uygulamadaki faydasını tespit edebilmek amacıyla geriye dönük dosya taraması yapılmıştır. Daha önceki yayınlara uyacak şekilde disk hernileri ile nefelometrik yöntemle bakılan CRP arasında ilişki bulunamamıştır. Bu yöntem normal uygulanan şekli ile 3 mg/L altındaki değerleri gösterememektedir. Ancak yazılarda belirtilen CRP yükseklikleri bu değerlerin çok altındadır. Mevcut yazılardan farklı olarak biz dosya taramamızda, muayene bulgusu olarak duyu kaybı tespit edilen disk hernilerinde beyaz küre yüksekliği ve bulgu olarak refleks azalması tespit edilen disk hernilerinde sedimen-tasyon yüksekliğinin normal grup ile karşılaştırılınca istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde yüksek olduğunu belirledik. Ancak bu iki grup arasında sedimentasyon ve beyaz küre değerlerinin istatistiksel olarak farklı olmasına rağmen, her iki parametrenin de kendi normal sınırları içerisinde olduğunun belirtilmesinde fayda vardır ve çalışma geriye yönelik dosya taraması olduğu için tedavi sonrası bu iki grubun değerlerinin daha düşük seviyelere gerilediğini gösterebilme imkanı olmuştur.

Günlük uygulamalarda hastanın şikayetlerinin kaynağını belirlemede ve tedavi planının çizilmesinde bazen güçlüklerle karşılaşılabilir. Aralarında hastanın ısrarının da bulunduğu çeşitli sebeplerle bazen hastalara gereksiz tedavi

yöntemleri uygulanabilmektedir. Bu belirsizlik durumlarında şikayetlerin disk hernisine bağlı olduğunu işaret edebilecek çeşitli alternatif tetkiklere ek olarak kullanılacak bir kan tetkikinin, bazen oldukça faydalı olabileceğini düşünmekteyiz. Bu alanda sonuca ulaşılabilmesi için hala yapılması gereken çalışmalar vardır.

#### KAYNAKLAR

1. Piperno M, Graverand MPH, Reboul P, et al. Phospholipase A2 activity in herniated lumbar discs. Spine 1997; 22: 2061-5.
2. Sugimori K, Kawaguchi Y, Morita M, Kitajima I, Kimura T. High- sensitivity analysis of serum C-reactive protein in young patients with lumbar disc herniation. J Bone Joint Surg 2003; 85-B:1151-4.
3. Habtemariam A, Grönblad M, Virri J, Seitsalo S, Ruuskanen M, Karaharju E. Immunocytochemical localization of immunoglobulins in disc herniations. Spine 1996; 21: 1864-9.
4. Brispy B, Olmarker K, Larsson K, Nutu M, Rydevik B: Proinflammatory cytokines in cerebrospinal fluid and serum in patients with disc herniation and sciatica. Eur Spine J 2002; 11:62-6.
5. Franson RC, Saal JS, Saal JA: Human disc phospholipase A2 is inflammatory. Spine 1992;17:129-32.

# Sildenafil Sitratin Kolon Anastomozundaki Yara İyileşmesi Üzerine Etkisi

## EFFECT OF SILDENAFIL CITRATE ON HEALING OF COLONIC ANASTOMOSES

Dr. Adnan HASANOĞLU,<sup>a</sup> Dr. Serkan ERKAN,<sup>a</sup> Dr. Selim TEMEL,<sup>a</sup>  
Dr. M.Kemal URHAN,<sup>a</sup> Dr. Osman GÜLER<sup>a</sup>

<sup>a</sup>1.Cerrahi Kliniği, Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi, ANKARA

### Özet

Kolon anastomoz kaçakları cerrahide önemli morbidite ve mortalite nedenleridir. Bunları minimize indirmek için bir çok çalışma yapılmış, bir çok yöntem denenmiş, bir çok ilaç kullanılmış ancak halen anastomoz kaçakları sorun olmaktan çıkmamıştır. Bu çalışmada, deneysel olarak bir çok çalışmada düz kas gevşemesi etkisinden yararlanılarak olumlu sonuçlar elde edilmiş sildenafil sitratin kolon anastomozlarındaki yara iyileşmesi üzerine etkisinin araştırılması amaçlandı.

Her birinde 6 rat bulunan 4 grup oluşturuldu. 1.gruba anastomoz yapılıp postop 3.gün anastomoz patlama basıncı, perianastomotik doku hidroksiprolin düzeyi ve perianastomotik doku histopatolojik değerlendirme skorlarına bakıldı. 2.gruba 1 hafta boyunca feeding sonda ile oral 10 mg/kg/gün sildenafil sitrat verilip anastomoz yapılarak postop 3.gün yine aynı parametreler değerlendirildi. 3.gruba anastomoz yapılıp postop 7.gün aynı parametreler bakıldı. 4.gruba da 1 hafta boyunca feeding sonda ile oral 10mg/kg/gün dozunda sildenafil sitrat verilerek postop 7.gün anastomoz patlama basıncı, perianastomotik doku hidroksiprolin düzeyi ve perianastomotik doku histopatolojik değerlendirme skorlarına bakıldı.

Patlama basınçları ilaç verilen gruplarda verilmeyen gruplardan anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ( $p<0.05$ ). Perianastomotik doku hidroksiprolin değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu. Histopatolojik değerlendirmede ise mukozal hasar, submukozal-muscular tabaka hasarı ve toplam skorda ilaç verilen gruplar lehine anlamlı istatistiksel fark bulunmaktaydı ( $p<0.05$ ).

Sonuç olarak sildenafil sitrat verilen gruplardaki anastomoz patlama basınçlarındaki artışlar ve histopatolojik yara iyileşmesi toplam skorlarındaki olumlu düzeltilmeler Sildenafil sitratin kolon anastomozlarında yara iyileşmesine katkısı olabileceğini düşündürdü.

**Anahtar Kelimeler:** Sildenafil sitrat, yara iyileşmesi, kolon

**Turkish Medical Journal 2007, 1:66-75**

### Abstract

Leakage of colonic anastomosis is an important factor for mortality and morbidity in surgery. In this article, we investigate the effect of sildenafil citrate on colonic anastomosis healing, by using its smooth muscle dilatator effect.

This is an experimental animal study. 24 rats were separated into 4 groups and each had 6 rats. In the 1st group the colon was anastomosed. Anastomosis bursting pressure, the level of perianastomotic tissue hydroxiprolin, and the score of histopathological evaluation of perianastomotic tissue were measured on the postoperative 3rd day. In the 2nd group colon was anastomosed after 1 week of oral 10 mg/kg/day sildenafil citrate treatment by feeding sonda. Same parameters were investigated on the postoperative 3rd day. In the 3rd group same parameters were investigated 7 days after the colonic anastomosis operation. In the 4th group colon was anastomosed after 1 week of oral 10 mg/kg/day sildenafil citrate treatment by feeding sonda and 7 days after the operation anastomosis bursting pressure, the level of perianastomotic tissue hydroxiprolin, the score of histopathological evaluation of perianastomotic tissue were measured.

Bursting pressures were significantly higher in the groups that the drug was given than the groups that was not given ( $p<0.05$ ). There was no significant difference between the groups according to the level of perianastomotic tissue hydroxiprolin. Histopathological evaluation revealed significant difference between the groups on damage at mucosa, submucosa- muscular layer and total score.

As a result, bursting pressures of anastomosis and total scores of wound-healing improved at the groups that sildenafil citrate were given, so we concluded that sildenafil citrate may have a contribution on the healing of wound at colonic anastomosis

**Key Words:** Sildenafil citrate, wound healing, colon

**G**astrointestinal sistem anastomozları Genel Cerrahi Kliniklerinde en sık yapılan ameliyatlardan arasındadır. Kolon anastomozlarını iyileştirmeye yönelik çalışmalar

uzun yıllardır birçok kolorektal cerrahın ilgisini çekmiştir. Klinikte gerek gastrointestinal sistem kanserlerinde gerekse birçok benign abdominal hastalıkta kolon anastomozu, yapılması gereken bir prosedürdür. Anastomoz kaçakları, kolon anastomozu sonrası mortalite, morbidite ve hastanede kalış süresini tayin eden temel nedenidir.<sup>1,2</sup> Gastrointestinal sistemde anastomoz kaçağı olmasına en uygun bölüm, kolon olup distal kolona

**Yazışma Adresi/Correspondence:** Dr. Adnan HASANOĞLU  
Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi,  
1. Cerrahi Kliniği, Cebeci, 06340, ANKARA  
ahasanoğlu@hotmail.com

Copyright © 2007 by Türk Tıp Dergisi

gidildikçe risk artar.<sup>1,3</sup> Gerek arteriyel beslenmesinde arterler arası kollateraller bağlantıların azlığı, gerekse içerdiği zengin bakteri florası cerrahi müdahaleler sonrasında kaçak oluşmasını kolaylaştırmaktadır.<sup>4,5</sup> Bunun yanında kolon cerrahisi uygulanan hastaların büyük çoğunluğunda yandaş sorunlar olması da kolon cerrahisini daha riskli hale sokmaktadır.<sup>6,7</sup> Kolon cerrahisinde, ameliyat öncesi hazırlık, ameliyat tekniği ve ameliyat sonrası bakım ile ilgili gelişmeler morbiditeyi %9, mortaliteyi de %3-5 düzeyine indirmeyi başarmıştır.<sup>8,9</sup>

Sildenafil sitrat 1998 de piyasaya çıkmıştır ve erektil difonksiyon tedavisinde kullanılmaktadır. Sistemik arteriyel ve venöz düz kas hücrelerinde gevşeme yaparak vazodilatasyona neden olur.<sup>10</sup> Ayrıca da platelet inhibisyonunu artırarak trombozu engellediği düşünülmektedir.

Bu preparatın mikrosirkuluar hemodinamikleri iyileştirerek yara iyileşmesine katkıda bulunabileceğini düşünerek, kolon anastomozundaki yara iyileşmesi üzerine etkisini araştırdık.

### Gereç ve Yöntemler

Deneyisel çalışma, 01/08/2006-12/08/2006 tarihleri arasında, Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi Deney Hayvanları Araştırma laboratuvarında etik kurulundan onay alınarak gerçekleştirildi.

Çalışmada ağırlıkları 200-250 gram arasında değişen 24 adet Wistar Albino dişi rat kullanıldı. Ratlar 25°C'de 12 saat gündüz, 12 saat gece periyotlarında standart rat yemi ve normal içme suyu ile beslendi. Rasgele olarak 4 gruba ayrılarak farklı kafeslerde tutuldu. Takip sırasında ölen ya da anastomoz kaçağı saptanan ratlar değerlendirmeye alınmaması ve deney başka bir ratla tekrarlanması planlandı.

#### Deney Grupları

Deneyde kullanılan 24 rat, her birinde 6 hayvan bulunan 4 gruba ayrıldı.

**1.Grup:** Kolon anastomozu yapıp, operasyondan sonra 3.günde kolon patlama basıncı, perianastomotik doku hidroksiprolin düzeyi ölçüldü ve perianastomotik dokunun histopatolojik in-

celemesi yapıldı.

**2.Grup:** Bir hafta boyunca günde 10 mg/kg sildenafil sitrat verilip kolon anastomozu yapılarak, operasyondan sonra 3.günde kolon patlama basıncı, perianastomotik doku hidroksiprolin düzeyi ölçüldü ve perianastomotik dokunun histopatolojik incelemesi yapıldı.

**3.Grup:** Kolon anastomozu yapıp, operasyondan sonra 7.günde kolon patlama basıncı, perianastomotik doku hidroksiprolin düzeyi ölçüldü ve perianastomotik dokunun histopatolojik incelemesi yapıldı.

**4.Grup:** Bir hafta boyunca günde 10 mg/kg po sildenafil verilip kolon anastomozu yapılarak, operasyondan sonra 7.günde kolon patlama basıncı, perianastomotik doku hidroksiprolin düzeyi ölçüldü ve perianastomotik dokunun histopatolojik incelemesi yapıldı.

**Cerrahi Girişim:** Cerrahi teknikler tamamen steril koşullar altında gerçekleştirildi. Tüm denekler cerrahi girişimden önceki 12 saat boyunca aç bırakıldı. Denekler 10 mg/kg subkutan ketamin (Ketalar, Eczacıbaşı İlaç Sanayi ve Ticaret A.Ş., İstanbul) anestezisi uygulandıktan sonra karın ön duvarı traşlanıp povidon iod ile temizlendi. Ardından steril örtü ile kapatılıp ksifoidden başlayan 3 cm.lik orta hat insizyonu ile batına girildi. Sağ kolon bulunarak ileoçekal valvin 5 cm distalinde kanlanması bozulmadan, uzun eksenine dik olacak şekilde tam kat kesildi, daha sonra 5/0 Absorbabl, monoflaman olan polidiaksanon (Palydioxanon (PDS), Johnson & Johnson Professional Export Company Ethicon Ltd, Edinburgh, İngiltere) ile tek tabaka ve tek tek invert edici sütürlerle, uç-uca kolo-kolik anastomoz yapıldı. Tüm anastomozlar tek cerrah tarafından yapıldı ve her anastomozda 7-8 sütür konuldu. İşlem sonrası fascia ve cilt 3/0 ipek ile devamlı olarak kapatıldı (Resim 1).

Denekler, postoperatif dönemde standart rat yemi ve içme suyu ile beslendi. 1 ve 2.gruplar postoperatif 3.gün, 3 ve 4.gruplar postoperatif 7.günde sakrifiye edilerek kolon patlama basınçları, doku hidroksiprolin düzeyleri hidroksiprolin değerleri mikrogram/gram ( $\mu\text{g}/\text{gr}$ ) olarak ölçüldü ve perianastomotik dokunun histopatolojik incele-



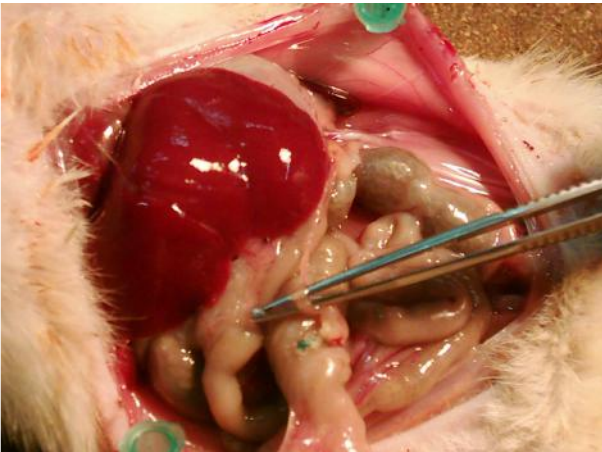


**Resim 1.** Tam kat kesi yapıp anastomoz uygulanması.

mesi yapıldı.

#### **Kolon Patlama Basıncı Ölçümü:**

Postoperatif 3. ve 7. günlerde sakrifiye edilen ratlara eski insizyon hattından relaparotomi yapıldı (Resim 2). Anastomoz hattı bulunup, çevre dokularla olan yapışıklıklar giderilerek anastomozun sağlam olduğu görüldükten sonra, anastomoza 3 cm uzaklıktaki proksimal ve distal kolon kesilerek anastomozu içeren 6 cm'lik barsak segmenti rezeke edildi. Distal uç 3/0 ipekle bağlanarak proksimal uçtan lümen içerisine serum seti yerleştirildikten sonra bağlandı. Basıncın bilgisayarda monitörize edilebildiği (Logger Bilgisayar Programı) bir düzenek kurulup, infüzyon pompası yardımıyla kataterden 8 ml/dak hızla hava verildi ve



**Resim 2.** Relaparatomide anastomoz hattının görünüşü.

bu sırada intraluminal basınç monitörize edildi (Resim 3). Anastomotik kaçağa bağlı basınç düşmesinden önceki en yüksek değer patlama basıncı olarak kaydedildi. Patlatma basıncı (mmHg) olarak ölçüldü.

#### **Perianastomotik Doku Hidroksiprolin Düzeyi Ölçümü**

##### **a-Prensip:**

4 hidroksiprolinin kolorimetrik reaksiyonu, kloramin-T (Na kloro-p-toluen sulfonamid) ile tepkimeye girerek pirrol veya pirrol-2-karboksilik asit oksidasyonundan sonra p-dimetilaminobenzaldehitin perklorik asitle hazırlanmış (Ehrlich) reaktifi ile verdiği kromojen kompleksin absorbansının 560 nm de spektrofotometrik olarak ölçülmesi esasına dayanır. Hidroksiprolin değerleri mikrogram/gram ( $\mu\text{g}/\text{gr}$ ) olarak ölçüldü

##### **b-Doku Numunelerinin Hazırlanışı:**

Anastomoz patlama basıncı ölçülerek anastomozu içeren 1 cm.lik segment rezeke edilerek yara iyileşmesinin diğer parametresi olan perianastomotik doku hidroksiprolin konsantrasyonu ölçümü için ayrıldı ve derin dondurucuda  $-40^{\circ}\text{C}$ 'de saklandı. Hidroksiprolin konsantrasyonu ölçülecek dokular, önce serum fizyolojik ile yıkandı ve filtre kağıdı arasında aşırı nemi alındı, hassas terazide tartılarak dokulardan 30mg lık örnekler alındı.

##### **c-Hidroliz:**



**Resim 3.** Patlama basıncı düzeniği.

Alınan doku örnekleri içinde 1 ml 50Mm potasyum fosfat tamponu (Ph=7.0) ve aynı hacimde konsantrasyon HCL olan tüplere konuldu. Hidroliz sonunda oluşan asidik çözeltilerin pH'sı, NaOH ve HCL'in çeşitli konsantrasyondaki çözeltileri ile fenol ftalein indikatörü kullanılarak 8-8.5 arasında ayarlandı.

#### d-Metod:

pH'sı ayarlanan hidrolizatlarından, 1 ml test tüplerine pipetle alındı; üzerine 2 ml izopropanol ve 1 ml kloramin-T oksidant çözeltisi ilave edilerek karıştırıldı. Tüpler oda sıcaklığında (17-21°C) 4 dakika bekletildi. Ardından tüplere 13 ml Ehrlich reaktifi ilave edilerek karıştırıldı ve tüpler cam bilyalar ile kapatıldıktan sonra 60°C'de 25 dak.su banyosunda inkübe edildi. İnkübasyondan sonra tüpler 2-3 dak süreyle musluk suyu altında soğutuldu, çözeltilerin absorbansı reagent blank'e karşı 560 nm de spektrofotometrede okundu ve 40 µg'lık L-hidroksiprolin standart çözeltisine karşı değerlendirildi.

**Histopatolojik İnceleme:** Sakrifiye edilen ratlardan alınan kolon segmentleri %10'luk formaldehit ile tespit edildikten sonra hematoksilin-eosin ile boyandı ve patoloji ekibi tarafından Verhofstad Yara Skorlamasına göre değerlendirildi (Tablo 1).

#### İstatistiksel Analiz

İstatistiksel değerlendirme, Kruskal Wallis testi ile yapıldı. Farklılık önemli bulunduğu ikili karşılaştırmaları Bonferroni düzeltmesi kullanarak Mann Whitney U testi ile yapıldı. Anlamlılık düzeyi p değerleri <0.05 ise istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Analizler SPSS for Windows 11.5 ile yapıldı.

### Bulgular

Çalışma planlanan sürede tamamlanmıştır. Her grupta bulunan 6 rat, toplam 24 rat çalışmayı planlanan sürede tamamlamıştır. Bulgular 3 aşamalı olarak değerlendirilmiştir.

#### Kolon Patlama Basıncı Değerlendirilmesi

Patlama basınçları karşılaştırıldığında en yüksek değer bir hafta boyunca sildenafil verildikten sonra anastomoz yapıp postoperatif 7.günde patlama basıncı ölçülen 4.grupta elde edildi. İstatistiksel olarak 1.grup (ilaçsız anastomoz yapıp 3. gün patlama basıncı bakılan grup) ile 2. grup (1 hafta ilaç verilip daha sonra anastomoz yapılarak 3. günde patlama basıncı bakılan grup) arasında anlamlı fark bulundu (p<0.05). 2.grubun patlama basınçları ilk gruba göre daha yüksekti. 1.grup ve 3.grup (ilaçsız anastomoz yapıp 7.günde patlama basıncı bakılan grup) arasında da anlamlı fark bulundu. 3.grubun basınçları daha yüksekti. 2.gup ve 3.grup arasında anlamlı bir istatistiksel fark bulunmamasıyla birlikte 3.ve 4.grup (1 hafta ilaç verilip anastomoz yapılarak 7.günde patlama basıncı bakılan grup) arasında ve 2 ve 4. grup arasında da anlamlı derecede fark bulundu (p<0.05). 4. grup patlama basınçları 3.gruptan ve 2.gruptan daha yüksekti (Tablo 2).

#### Perianastomotik Doku Hidroksiprolin Düzeylerinin Değerlendirilmesi

Çalışılan gruplardaki doku hidroksiprolin değerleri karşılaştırıldığında, anlamlı bir fark olmadığı görüldü. En yüksek doku hidroksiprolin düzeyi 3. grupta elde edildi.Ancak yapılan istatistiksel analizde doku hidroksiprolin düzeyi için p değeri 0.081 bulununca (p>0.05) doku hidroksiprolin değerleri arası fark anlamsız kabul edildi (Tablo 3).

#### Histopatolojik İncelemenin Değerlendirilmesi

**Tablo 1.** Verhofstad yara skorlaması.

Skor	Nekroz	PMNL	Lenfositoz	Makrofaj	Ödem	Mukozal epitel	Submukozal Muskuler Tabaka
0	Yok	Normal sayı	Normal sayı	Normal sayı	Yok	Normal glandüler	İyi köprüleşme
1	Yüzeyel	Hafif artış	Hafif artış	Hafif artış	Bir miktar	Normal kübik	Ortalama köprüleşme
2	Belirgin infiltrasyon	Belirgin artış	Belirgin infiltrasyon	Belirgin infiltrasyon	Belirgin	İnkompakt kübik	Kötü köprüleşme
3	Masif infiltrasyon	Masif infiltrasyon	Masif infiltrasyon	Masif infiltrasyon	Şiddetli	Yok	Köprüleşme yok

**Tablo 2.** Grupların ortalama kolon patlama basınçlarının karşılaştırılması.

	Grup	n	Ortalama	Std. Sapma	Orta değ.	Min.	Maks.
<b>PATLAMA BASIN- CI (mmHg)</b>	1	6	129.67	20.285	129.00	97	152
	2	6	179.33	43.362	178.00	122	249
	3	6	241.50	53.668	264.00	170	299
	4	6	335.50	46.732	336.50	274	396

**Tablo 3.** Gruplar arası perianastomotik doku hidroksiprolin değerlerinin karşılaştırılması.

	Grup	n	Ortalama	Std. Sapma	Orta değ.	Min.	Maks.
<b>DOKU HİDROKSİ-PROLİN (µg/gr)</b>	1	6	3.5517	1.06398	3.3450	2.19	5.28
	2	6	3.3650	1.04167	3.3800	2.10	4.71
	3	6	3.6517	0.77960	3.7200	2.74	4.57
	4	6	2.4317	0.41180	2.4550	1.72	2.97

**Nekroz:** Grupların nekroz skorları karşılaştırıldığında, istatistiksel olarak anlamlı bir sonuç ortaya çıkmadı (Tablo 4). Grup 2'nin nekroz skoru diğer gruplardan düşük olmasına rağmen anlamlı bir fark yoktu ( $p=0.330$ ).

**PMNL:** Grupların ortalama PMNL skorlarının karşılaştırılması sonucunda, en düşük değer grup 4'te alınmasına rağmen diğer gruplarla arada istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ( $p=0.093$ ). Gruplar arası ortalama lenfosit skoru karşılaştırıldığında istatistiksel çalışma sonucu anlamlı bir fark yoktu ( $p=0.117$ ). Makrofaj skorları karşılaştırıldığında gruplar arası anlamlı fark bulunmadı ( $p=0.114$ ). Gruplar arası ödem skorları karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı sonuç alınmadı ( $p=0.393$ ). **Mukozal epitel hasarı:** Gruplar arası mukozal epitel hasarı karşılaştırıldığında Grup 1 ve Grup 2 arasında anlamlı bir fark bulunmadı ( $p=0.523$ ). Grup 1 ve 3 ve grup 2 ve grup 3 arasında da anlamlı bir fark bulunmadı (Grup 1-3 arası  $p=0.211$ , Grup2-3 arası  $p=0.465$ ). Grup 1 ile 4 arasındaki, grup 2 ve grup 4 arasındaki ve grup 3 ve 4 arasındaki farklar anlamlıydı ( $p<0.05$ ).

**Submukozal ve Muscular Tabaka Hasarı:** Gruplar arası submukozal ve muscular tabaka hasarı karşılaştırıldığında Grup 1 ve 2 arasında ista-

tistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ( $p=0.064$ ). Grup 1 ve 3 arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ( $p=0.863$ ). Grup 1 ve 4 arasında anlamlı istatistiksel fark bulunmaktaydı ( $p=0.025$ ). Grup 2 ve 3 ile grup 2 ve 4 arasında da anlamlı istatistiksel fark yoktu (grup 2-3  $p=0.118$ , grup 2-4  $p=0.201$ ). Grup 3 ve grup 4 arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardı ( $p=0.031$ ).

**Toplam Skor:** Gruplar arası toplam skorların karşılaştırılmasında grup 1 ve 2 arası fark istatistiksel olarak anlamlıydı ( $p=0.09$ ). Grup 1'deki toplam skor grup 2'den daha yüksekti. Grup 1 ve 3 arasında anlamlı bir fark yoktu ( $p=0.868$ ). Grup 1 ve 4 arasındaki fark da istatistiksel olarak anlamlıydı ve grup 1'deki toplam skor daha yüksekti.  $p$  değeri de 0.029 idi. Grup 2 ile 3 ve grup 2 ile 4 arasında istatistiksel olarak fark yoktu. Grup 3 ve 4 arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı ( $p=0.035$ ).

### Tartışma

Anastomoz kaçakları gastrointestinal sistemde hala sık görülmekte ve ilişkili komplikasyonlar ciddi morbidite ve mortalite nedeni olmayı sürdürmektedir. Anastomotik yara iyileşmesi konusunda yapılan birçok klinik ve deneysel çalışma sonucunda yara iyileşmesini etkileyen bazı lokal ve

**Tablo 4.** Gruplar arası histopatolojik bulguların karşılaştırılması

	Grup	n	Ortalama	Std. Sapma	Orta değ.	Min.	Maks.
Nekroz	1	6	1.17	0.753	1.00	0	2
	2	6	0.33	0.516	0.00	0	1
	3	6	0.83	0.983	0.50	0	2
	4	6	1.00	1.095	1.00	0	3
Pmnl	1	6	2.83	0.408	3.00	2	3
	2	6	2.50	0.837	3.00	1	3
	3	6	2.33	0.516	2.00	2	3
	4	6	1.83	0.753	2.00	1	3
Lenfosit	1	6	0.67	0.516	1.00	0	1
	2	6	0.67	0.516	1.00	0	1
	3	6	1.33	0.516	1.00	1	2
	4	6	0.83	0.408	1.00	0	1
Makrofaq	1	6	0.83	0.408	1.00	0	1
	2	6	0.83	0.408	1.00	0	1
	3	6	1.33	0.516	1.00	1	2
	4	6	1.33	0.516	1.00	1	2
Ödem	1	6	0.83	0.753	1.00	0	2
	2	6	0.67	0.816	0.50	0	2
	3	6	0.67	1.211	0.00	0	3
	4	6	0.17	0.408	0.00	0	1
Mukoza epitel	1	6	2.83	0.408	3.00	2	3
	2	6	2.67	0.516	3.00	2	3
	3	6	2.33	0.816	2.50	1	3
	4	6	1.67	0.516	2.00	1	2
Submukoza muskuler tabaka	1	6	2.00	1.265	2.50	0	3
	2	6	0.67	0.516	1.00	0	1
	3	6	1.83	1.329	2.00	0	3
	4	6	0.33	0.816	0.00	0	2
Toplam skor	1	6	11.17	1.329	11.00	9	13
	2	6	8.33	1.366	8.50	6	10
	3	6	10.67	2.944	12.00	7	13
	4	6	6.83	2.858	6.00	4	12

sistemik faktörler tanımlanmış olmasına karşın, halen sistemik veya lokal uygulama ile anastomozlarda yara iyileştirmesini hızlandırmaya ve riskli vakalarda kaçak oranını azaltmaya yönelik yaygın klinik uygulamaya girmiş bir madde bulunmamaktadır.

Yara iyileşmesi; hücre bölünmesi, kemotaksis, neovaskülarizasyon, ekstrasellüler matrix proteinlerinin sentezi ve nedbe oluşumu ile giden kompleks biyolojik süreçtir.<sup>11</sup> Bu süreç üzerinde etkisi olan faktörler iki başlık altında toplanabilir, Kronik beslenme bozukluğu, diyabet, üremi, travma, rad-

yasyon hasarı, ileri yaş gibi kollajen sentezini azaltan faktörler ve doku hasarı, dokuda enfeksiyon, dokunun zayıf kanlanması veya dokunun beslenmesinin bozulması gibi operatif faktörler yara iyileşmesini etkileyebilir.<sup>12</sup>

Kolon anastomozu yapılan hastalarda endoskopi ve gastrografinin ile çekilen kontrastlı grafilerde anastomoz ayrışmalarının yüksek oranda olduğu, ancak anastomoz ayrışmasının çok yüksek oranda görülmesine karşın, bu kaçakların çok küçük olduğu ve postoperatif morbidite ve mortaliteye neden olmadığı ve bü-

yük çoğunluğunun klinik bulgu vermediği bildirilmektedir.<sup>13-15</sup> Son on yılda yara iyileşmesi mekanizması daha iyi anlaşılmıştır. Buna rağmen klinik uygulamada yara iyileşmesi açısından riskli bulunarak kolonik anastomoz yerine kolostomi açılan vakaların oranı az değildir. Hayvan modellerinde yara iyileşmesini hızlandıran çok sayıda büyüme faktörü ve sitokin rapor edilmiş olmasına karşın yaygın klinik kullanımları söz konusu değildir. Bu maddeler genellikle pahalıdır ve farmakokinetikleri tam bilinmemektedir. Hasanoğlu ve ark. yaptıkları çalışmalarda; mikronize flavonoid fraksiyonu ve diphenylhydantoin gibi etken maddelerin iyileşme sürecini hızlandırıcı etkisi olduğunu ileri sürmüşlerdir.<sup>16,17</sup>

Yara iyileşmesi lokal olarak üretilen mitojenler ve kemotaktik faktörlerle regüle edilir. Süreç üç can alıcı olaydan oluşur; Yara bölgesine inflamatuvar hücrelerin hareketi ve fibroblazis, yeni ekstrasellüler matriks ve mikrovaskülarizasyonu içeren granüloza dokusunun oluşumu, dokunun doğal hücrelerinin proliferasyonu. Anjiogenezis, iyileşme sürecinin önemli bir parçasıdır.

Sildenafil sitrat, potent ve yüksek selektif bir PDE-5 inhibitörüdür ve insanlardaki düz kas relaksasyonunu kolaylaştırır. Sistemik arteriel ve venöz düz kas hücreleri PDE-5 içerir ve nitrik oksit (NO) düz kas hücresi relaksasyonunda majör bir mediatördür. PDE-5 düz kas tonusunun düzenlenmesinde merkezi bir rol oynar ve büyük bir grup fizyolojik proses ve fonksiyonları kontrol eder. Fonksiyonel ve yapısal olarak enzim alt gruplara bölünebilir. PDE-5 reseptörleri; vasküler düz kas, barsak, kalp, plateletler, placenta ve kondrositlerde yayılmıştır. cGMP birikmesi düz kas relaksasyonunun kolaylaşmasına ve hedef dokularda kan akımı artışına yol açar.<sup>10</sup> Değişik insan dokularındaki PDE-5 in dağılımı ve aktivitesi çalışmalarla araştırılmış ve en yüksek PDE-5 değerleri corpus cavernosum ve en düşük değer de corpus cavernosumdan %50 az olmak üzere mezenterik arterde bulunmuştur.<sup>18</sup>

Sildenafilin; corpus cavernosum dışındaki vasküler yatakta endotelial fonksiyonu düzeltme

potansiyeli yüksekken; sağlıklı deneklerde ve endotelial disfonksiyonlu deneklerde akıma bağlı dilatasyonda sildenafilin etkileri değişebilir. Kalp yetmezlikli hastalarda yapılan bir çalışmada, sildenafil hem endotelial fonksiyonda, hem de akıma bağlı dilatasyonda iyileşmeye neden olur. O çalışmada hastalar sildenafil aldıktan sonra, akıma bağlı dilatasyon 4 kat artmıştır. Aynı bir çalışmada sildenafil aterosklerotik insan koroner arterlerinde asetilkoline bağlı vasodilatasyonu belirgin olarak arttırırken, normal koroner arterlerde böyle bir etkisi görülmez. Bu da endotelial disfonksiyonlu deneklerde, sildenafilin diferansiyel bir etkisinin olma olasılığını desteklemektedir.<sup>18</sup>

du Toit ve ark.nın izole sıçan kalbinde yaptıkları bir diğer çalışmada, sildenafilin enfarkt boyutunu küçülttüğü reperfüzyon fonksiyonunu arttırdığı görülmüştür. İskemik kalpte sildenafilin koruyucu etkileri, cGMP seviyelerinin artışı ile yönlendirilir ve böylece myokardial K-ATP kanalları açılır.<sup>19</sup> Li Zhang ve ark. ratlarda embolik atak sonrası fonksiyonel geridönüş üzerinde yaptıkları experimental çalışmada felç sonrası farelerde sildenafilin nörolojik fonksiyon iyileşmesini hızlandıracağını göstermişlerdir. Sildenafil verilmesi ile kortikal cGMP seviyesi arttırılmış ve anjiogenesis ve synaptogenesis'in artması ile nörolojik iyileşmede ilerleme kaydedilmiştir.<sup>20</sup>

Akciğer dokusunda yüksek oranda bulunan PDE-5 konsantrasyonundan dolayı pulmoner arteriyel hipertansiyonla ilgili sildenafil kullanılan birçok çalışma yapılmıştır. Sildenafil'in akciğer hipertansiyonunda kullanımı konusunda şu ana kadar elde edilen bilgi küçük hasta gruplarının gözlemi ya da durum raporlarını temel almıştır.<sup>21,22</sup> Bazı araştırmalarda akciğer sirkülasyonu üzerine olan akut etkileri, bazılarında ise akciğer fibrozisi ve tromboembolik akciğer hipertansiyonu gibi spesifik klinik durumlar incelenmiştir.<sup>23,24</sup> Barretto ve ark.nın yaptığı çalışmada, oral sildenafil uygulanan pulmoner arteriyel hipertansiyonlu hastaların fiziksel kapasitesi incelenmiştir. Hiç mesafe yürüyemeyen PAH lu hastalar ve çok iyi takip dökümanları olan akciğer veno-occlusive hastalığı olanlar incelenmiş ve

egzersiz kapasitesini arttırdığı görülmüştür. Sistemik sirkülasyon üzerine etkisi olmadığından pulmoner sirkülasyona selektif etkili olduğu düşünülmüştür.<sup>25</sup> Sildenafil gibi tesirli bir oral pulmoner vazodilatatör, kalp transplantasyonu sonrası oluşan sağ kalp fonksiyon bozukluğu ve pulmoner hipertansiyon tedavisinde birkaç gün veya birkaç hafta güvenilir şekilde kullanılabilir.<sup>26</sup>

Düz kas relaksasyon etkisine bağlı olarak, sildenafil sitrat kardioözefajial sfinkter gevşemesine neden olduğundan dolayı akalazyaya hastaları için de önerilmiştir.<sup>27</sup> Anal fissürün cerrahisiz tedavisi için sildenafil sitratla ilgili çalışmalar da yapılmıştır. Bunlardan bir tanesinde köpek anal sfinkterinde asetil koline bağlı olarak oluşan kasılmalar, sildenafil ile inhibe edilmiştir. Sildenafil sitrate, 0.1mM konsantrasyonda bile ach kaynaklı kasılmalar üzerinde önemli bir inhibitör etkiye sahiptir. Bu da PDE-5 inhibitörü sildenafil sitratın ya da bağlı bileşimlerin kronik anal fissür tedavisinde alternatif tedavi yöntemi olabileceği olasılığını artırır.<sup>27</sup> Milone ve ark.nın yaptığı çalışmada da uzun süreli sildenafil uygulaması ile internal anal sfinkter basıncında düşmeler elde edilmiştir.<sup>28</sup>

Li ve ark.nın yaptığı çalışmada ise ratlarda, feeding sonda yolu ile verilen intragastrik etanol sonucu karaciğer hasarı oluşturulmuş ve bu ratlara sildenafil sitrat verilerek NO in başlattığı düz kas relaksasyonu artırılarak etanolün yol açtığı karaciğer hipoksisi ve karaciğer hasarının azaldığı görülmüştür.<sup>29</sup> Bortolotti ve ark.nın yaptığı çalışmada sildenafilin hipertensiv alt özefajial sfinkter üzerindeki etkisi incelenmiş ve semptomatik hipertensiv LES hastalarında LES tonusu ve basınç dalga genişliğinde önemli bir düşüş meydana getirebildiği görülmüştür. İnhibitör etki, infüzyondan en fazla yaklaşık olarak 10 dakika sonra maksimum derecesine ulaşır ve aşağı yukarı 1 saat sürer. PDE-5' in ilaç tarafından bloke edilmesi süresince düz kası inhibe etmek için GMP özefajial duvarda birikir. PDE-5 inhibitörlerinin aksiyonlarının mekanizması düşünüldüğünde akalazyaya gibi en ciddi vakalardan ziyade

hipertensiv LES gibi spastik motor düzensizliklerinde bu tür ilaçlarla tedavi göz önünde bulundurulmalıdır. Aralarında sildenafilin ilk kez klinik olarak kullanıldığı PDE-5 inhibitörleri, yalnızca hipertansif LES, difüz spazm gibi spastik motor özefajial bozuklukların tedavisinde değil, irritabl barsak sendromu gibi barsağın diğer bölümlerindeki düzensizliklerin tedavisinde de göz önünde bulundurulmalıdır.<sup>30</sup>

Buhimschi ve ark.nın, insan myometriyumunda yaptıkları çalışmada ise, sildenafil sitratın, yüksek konsantrasyonlarda, gebe insan myometriyumunu rahatlatılabileceğini göstermişlerdir. Bu da sildenafil ya da ilgili moleküllerin, gelecekte tocolitic olarak kullanılabileceği olasılığını yükseltir. Sildenafilin vajinal uygulaması da etkili görünmektedir.<sup>31</sup>

Sarıfakıoğlu ve ark.nın cilt flepleri üzerinde yaptıkları çalışmada, sildenafil sitratın (oral kullanılmış) kutanöz kan damarlarında trombozis oranını azaltması ve vasküler düz kasları gevşeterek vazodilatatör etki göstermesine bağlı olarak, flep canlılığında olumlu bir etkiye sahip olduğu gösterilmiştir.<sup>10</sup> Ayyıldız ve ark. ise sildenafil sitratın flep canlılığına etkisini araştırmışlar ve lokal olarak fleplerin altına vermişler. Sonuçlarında 0.3 ile 0.5 mg/kg doz aralığında kullanılan sildenafilin flep canlılığını arttırdığını göstermişlerdir.<sup>32</sup> PDE inhibitörlerinin vazodilatatör etkilerini gösteren çok az çalışma bulunmaktadır. Amrinon (selektif bir PDE-3 inhibitörü) hedef organlarda potent vazodilatatör olarak etki gösterir ve mikrosirkülatuar hemodinamikleri düzeltir.

Çalışmamızda sildenafil sitratın kolon anastomozundaki yara iyileşmesindeki etkisi incelendi. Bu inceleme yapılırken de anastomoz patlama basınçları, perianastomotik doku hidrokspirolin düzeyleri ve perianastomotik doku histopatolojik incelemesi değerlendirildi. Sildenafil verilen ratlarda kolon anastomoz patlama basınçları istatistiksel olarak daha anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Bu da sildenafil alan gruplardaki kolon anastomozunun daha güçlü olduğunu ve yara iyileşmesinin daha iyi olduğunu göstermiştir.

Histopatolojik değerlendirmede de sildenafil verilen grulardaki toplam skor verilmeyen gruplara göre anlamlı olarak daha düşük bulundu. Perianastomotik doku hidroksiprolin düzeylerinin değerlendirilmesinde ise gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı ve sildenafil sitratın anastomoz bölgesindeki kollajen miktar ve dağılımını etkilemediği sonucuna varıldı.

Sonuç olarak; sildenafil sitratın anastomoz bölgesindeki kollajen miktar ve dağılımını etkilemediği ancak, patlama basıncı ve histopatolojik skor değerlerinde olumlu değişimle beraber kolon anastomoz iyileşmesinde olumlu etkileri olduğu kanaatine varıldı. Bu olumlu etkilerinin; damar düz kaslarında relaksasyon yaparak vazodilatasyona neden olması ve platelet agregasyonunu inhibe ederek kanlanmayı artırması sonucunda olduğu düşünülmüştür. Yara iyileşmesinin hızlı olması operasyonlardan sonra ortaya çıkabilecek komplikasyonları önleyebileceği gibi hastane yatış sürelerini de kısaltacaktır. Bu deneysel çalışmada elde edilen olumlu sonuçların daha ilerde yapılacak klinik çalışmalara yön vereceğini ve sildenafil sitratın yeni bir alanda daha kullanılabilirliğinin yeni çalışmalarla ortaya konabileceğini düşünüyoruz.

#### KAYNAKLAR

- Doğru O, Hasanoğlu (Arab) A, Şakrak Ö, Koç M, Kama NA. Kolon travmalarında primer onarım. *Kolon Rektum Hast Dergisi* 1991;2:78-86.
- Cali RL, Smyrk TC, Blatchford GJ. Effect of prostoglandin E1 and steroid on healing colonic anastomoses. *Dis Colon Rectum*.1993;36:1148-51.
- Irwin ST, Krukowski ZH, Matheson NA. Single layer anastomosis in the upper gastrointestinal tract. *Br J Surg*. 1990;77:643-4.
- Hongstrom H, Hanglud U, Zedelfeld B. Tension leads increased neutrophil acumulation and decreased laparotomy wound strength. *Surgery* 1999;107:215.
- Uluocak K. Kolon anastomoz yetersizliklerinin sebepleri ve önlemesi. *Dirim* 19.1992;67:sayı1-2 sayfa 34-42.
- Beahs OH. Complications of colonic surgery. *Surg Clin North Am* 1967;47:983.
- Schrock TR, Denevey JW, Dumphy JE. Factors contributing to leakage of colonis anastomoses. *Ann Surg* 1973;177:5,513-8.
- Debas HT, Thomson FB. A critical review of colectomy with anastomosis. *Surg Gynecol Obstet* 1972;135:747-52.
- Irvin TT, Hunt TK. The effect of trauma on colonic healing. *Br J Surg* 1974; 61:430-6.
- Sarıfakıoğlu N, Görkem S, Ateş L, Akbuğa UB, Aslan G. The influence of sildenafil on random skin flap survival in rats:an experimental study. *Brit Association of Plas Surg* 2004;57:769-72.
- Brown GL, Nanney LB, Griffen J, Cramer AB, Yancey JM, Curtsinger LJ 3rd, Holtzin L, Schultz GS, Jurkiewicz MJ, Lynch JB. Enhancement of wound healing by topical treatment with epidermal growth factor. *N Engl J Med* 1989;13;321:76-9.
- Zabel DD, Hunt TK, Mueller RV, Goodson WH. Wound healing. *Current Surgical Diagnosis and treatment*. In: Way LW, Doherty GM, eds. 11<sup>th</sup> ed. Lange Medical Books Mc Graw-Hill 2003. p.86-99.
- Cleary RK, Pomerantz RA, Lampman RM. Colon and rectal injuries. *Dis Colon Rectum* 2006; 49:1203-22.
- Hennekine-Mucci S, Tuech JJ, Brehant O, Lermite E, Pessaux P, Lada P, Hamy A, Arnaud JP. Management of obstructed left colon carcinoma. *Hepatogastroenterology* 2007;54:1098-101.
- Williams NS. Large Bowel Obstruction Surgery of the anus, rectum and colon.Ed: Keighley MRM; W B Saunders Company Ltd. London 1993;1823.
- Hasanoglu A, Ara C, Ozen S, Kali K, Senol M, Ertas E. Efficacy of Micronized Flavonoid Fraction in Healing of Clean and Infected Wounds. *Int J Angiol* 2001;10:41-4.
- Hasanoğlu (Arab) A, Çıtlak İ, Doğru O. Topical diphenylhydantoin in wound healing. *Doğa Tr J of Medical Sciences* 1993;19:165-9.
- Dishy V, Harris PA, Pierce R, Prasad HC, Sofowora G, Bonar HL, Wood AJ, Stein CM. Sildenafil does not improve nitric oxide-mediated endothelium-dependent vascular responses in smokers. *Br J Clin Pharmacol* 2004; 57:209-12.
- du Toit EF, Rossouw E, Salie R, Opie LH, Lochner A. Effect of sildenafil on reperfusion function, infarct size, and cyclic nucleotide levels in the isolated rat heart model. *Cardiovasc Drugs Ther*. 2005;19:23-31.
- Zhang L, Zhang RL, Wang Y, Zhang C, Zhang ZG, Meng H, Chopp M. Functional recovery in aged and young rats after embolic stroke: treatment with a phosphodiesterase type 5 inhibitor. *Stroke* 2005;36:847-52.
- Laupland KB, Helmersen D, Zygun DA, Viner SM. Sildenafil treatment of primary pulmonary hypertension. *Can Respir J* 2003;10:48-50.
- Michelakis ED, Tymchak W, Noga M, Webster L, Wu XC, Lien D, Wang SH, Modry D, Archer SL. Long-term treatment with oral sildenafil is safe and improves functional capacity and hemodynamics in patients with pulmonary arterial hypertension. *Circulation* 2003;108:2066-9.
- Ghofrani HA, Wiedemann R, Rose F, et al. Combination therapy with oral sildenafil and inhaled iloprost for severe pulmonary hypertension. *Ann Intern Med* 2002;136:515-22.
- Leuchte HH, Schwaiblmair M, Baumgartner RA, Neurohr CF, Kolbe T, Behr J. Hemodynamic response to sildenafil, nitric oxide, and iloprost in primary pulmonary hypertension. *Chest* 2004;125:580-6.

25. Barreto AC, Franchi SM, Castro CR, Lopes AA. One-year follow-up of the effects of sildenafil on pulmonary arterial hypertension and veno-occlusive disease. *Braz J Med Biol Res* 2005;38:185-95.
26. Kulkarni A, Singh TP, Sarnaik A, Walters HL, Delius R. Sildenafil for pulmonary hypertension after heart transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2004;23:1441-4.
27. Aygen E, Camcı C, Durmuş AS. Inhibitory effects of sildenafil citrate on the tonus of isolated dog internal anal sphincter. *Dis Colon Rectum* 2005;48:1615-9.
28. Milone M, DiBaise JK. A pilot study of the effects of sildenafil on stool characteristics, colon transit, anal sphincter function, and rectal sensation in healthy men: *Dig Dis Sci* 2005;50:1005-11.
29. Li J, Fu P, Deleon M, French BA, French SW. The effect of Viagra (sildenafil citrate) on liver injury caused by chronic ethanol intragastric feeding in rats. *Exp Mol Pathol* 2005;78:101-8.
30. Bortolotti M, Pandolfo N, Giovannini M. Effects of sildenafil on hypertensive lower oesophageal sphincter. *European Journal Of Clinical Investigation* 2002;32:682-5.
31. Buhimschi CS, Garfield RE, Weiner CP, Buhimschi IA. The presence and function of phosphodiesterase type 5 in the rat myometrium. *Am J Obstet Gynecol* 2004; 190:268-74.
32. Ayyıldız A, Nuhoglu B, Huri E. The efficacy and dosage of sildenafil citrate on flap viability. *Türk Üroloji Dergisi* 2005;31:163-9.



# Akut Hepatit A Enfeksiyonu Geçiren Çocuklarda Safra Kesesi Duvar Kalınlığının Ultrasonografi İle Değerlendirilmesi

## EVALUATION OF THE THICKENING OF THE GALLBLADDER WALL WITH ULTRASONOGRAPHY IN PATIENTS WITH ACUTE HEPATITIS A INFECTION

Dr. Erdal PEKER,<sup>a</sup> Dr. Ömer YILMAZ<sup>b</sup>

<sup>a</sup>Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Bölümü, <sup>b</sup>Radyoloji Bölümü, Tatvan Asker Hastanesi, BİTLİS

### Özet

Safra kesesi duvarının kalınlığı hepatitli hastalarda artmaktadır. Amacımız karaciğer enzimlerinin yüksek olduğu akut dönemde ve iyileşmenin görüldüğü dönemde bakılan ultrasonografik değerlendirme ile safra kesesi duvar kalınlığını saptamak.

Yaşları 2 ile 14 yaş arasında değişen toplam 42 hepatit A'lı olgu çalışmaya dahil edildi. Olgular hepatit A enfeksiyonu saptandığı ilk hafta ve sonraki 3-4 haftalarda ve klinik, biyokimyasal olarak iyileşmenin gözlenmesinden sonra olmak üzere toplam üç kez ultrasonografik olarak değerlendirildi. Ayrıca olgular kendi aralarında da 2 gruba ayrıldı. Karaciğer enzimleri (AST,ALT) 700 IU/L'nin üzerinde olanlar bir gruba ve karaciğer enzimleri 700 IU/L'nin altında olanlar da diğer gruba dahil edildi. Sonuçlar bağımsız t testi ve ki-kare testi ile değerlendirildi. P değeri < 0.005 olanlar anlamlı kabul edildi.

Olguların %48.6'sı erkek, % 51.4'ü kadındı. Ortalama yaşları  $6.0 \pm 1.4$  yıl idi. Safra kesesi duvar kalınlığının olguların 39'unda (%92.8) arttığı görüldü. Safra kesesi duvar kalınlığı ortalama olarak  $5.3 \pm 2.4$  mm iken bu değer karaciğer enzimleri yüksek olan grupta  $6.1 \pm 2.4$  mm, karaciğer enzimleri düşük olan grupta  $4.8 \pm 2.7$  mm bulundu. İki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı ( $P < 0.005$ ). Klinik ve biyokimyasal olarak düzelme gözlenen vakaların tümünde ise ölçülen safra kesesi duvar kalınlığı normal olarak saptandı.

Akut hepatit A enfeksiyonu olan vakalardaki safra kesesi duvar kalınlığı safra kesesinin muskularis mukoza ile seroza tabakalarındaki değişimlerden kaynaklanmaktadır. Özellikle karaciğer enzimlerinin çok yükseldiği vakalarda safra kesesinin duvarındaki kalınlaşma enzimleri normal olan vakalara nazaran çok daha fazladır.

**Anahtar Kelimeler:** Safra kesesi duvar kalınlığı, ultrasonografi, hepatit A

### Abstract

Gallbladder wall thickening is commonly seen in patients with hepatitis. In this study, our purpose is to evaluate the gall bladder wall thickening by sonographic examination at the acute stage with elevated liver enzymes and at the healing stage with decreased liver enzymes.

Forty-two cases aged between 2-14 years are included in this study. Cases are evaluated with ultrasonography three times during the study at the first week of infection and subsequently at 3rd or 4th weeks and after the clinical and biochemical recovery of patient. Patient who have liver enzymes (AST, ALT) more than 700 IU/L and liver enzymes lower than 700 IU/L have were divided into two groups. Results are evaluated by independent t test and chi-square tests. P values less than 0.005 were accepted as significant.

The mean age of patients was  $6.0 \pm 1.4$  years. Among them %48.6 were male and % 51.4 female. The mean gallbladder wall thickening raised in 39 ((%92.8) of all patients. It was average  $5.3 \pm 2.4$  mm. In the group, which liver enzyme have raised it was found  $6.1 \pm 2.4$  mm and in the group with decreased transaminase  $4.8 \pm 2.7$  mm, respectively. The difference between these two groups was significant ( $P < 0.005$ ) statistically. Gallbladder wall thickening was found as normal after all patients recovered clinically and biochemically.

In patients with acute hepatitis A infection, gallbladder wall thickening occurs because of the differentiations at the muscularis and serosal layers of gallbladder. Especially in patients with highly raised enzymes, gallbladder wall thickening become more apparent than in patients with normal enzymes.

**Key Words:** Gallbladder wall thickening, ultrasonography, hepatitis A

Turkish Medical Journal 2007, 1:76-79

**S**afra kesesi, Kawasaki Hastalığı, Streptokokal hastalıklar, Mycoplasma Pnomonisi ve Sistemik Lupus Eritematozus

**Yazışma Adresi/Correspondence:** Dr. Erdal PEKER  
Tatvan Asker Hastanesi  
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği, Tatvan, BİTLİS  
pekererdal@hotmail.com

Copyright © 2007 by Türk Tıp Dergisi

gibi pek çok inflamatuvar hastalık sürecinde etkileneşmesine rağmen, çocukluk çağında safra kesesi anormallikleri nadir olarak görülmektedir.<sup>1,2</sup> Bununla birlikte akut viral hepatit geçiren çocukların %50'si ve erişkinlerin %98'ine varan bir oranda,<sup>3,4</sup> aralarında en sık safra kesesi duvar kalınlığının bulunduğu safra kesesi anormallikleri rapor edilmiştir.<sup>4</sup>

Safra kesesinin duvar kalınlığı belli durumlarda kalınlaşabilir. Bu durumlar arasında uzun süreli açlık, akut kolesistit, konjestif kalp yetmezliği, kronik böbrek yetmezliği, hipoalbuminemi ve akut viral hepatitler sayılabilir.<sup>1-4</sup> Akut viral hepatitli hastalarda safra kesesinin kontraksiyonları artmakta ve kese duvarı kalınlaşmaktadır. Histopatolojik bulguların da yetersiz olmasından dolayı bunun nedeni tam olarak açığa kavuşmuş değildir.

Bu çalışma akut hepatit A enfeksiyonu geçiren ve klinik, laboratuvar bulgularıyla teyit edilen hastalarda akut dönem, iyileşme dönemi ve tam iyileşme dönemlerinde ultrasonografik olarak safra kesesinin duvar kalınlığı hakkında bilgi edinebilmek amacıyla yapılmıştır. Karaciğer enzim yüksekliğinin safra kesesi duvarını ne oranda kalınlaştırdığı saptanmaya çalışılmıştır.

### Gereç ve Yöntemler

Mart 2006 ile Şubat 2007 tarihleri arasında çocuk sağlığı ve hastalıkları kliniğimize sarılık yakınması ile başvuran ve yapılan fizik muayene ve tetkikleri (tüm hastalarda akut enfeksiyon sürecinde anti-HAV ig M antikorları bakılmış ve pozitif olanlar değerlendirilmeye alınmıştır) sonucunda akut hepatit A enfeksiyonu tanısı konulan toplam 42 hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Olguların yaşları 24 ay ile 144 ay (ort:54ay) arasında değişmekteydi. Daha önce herhangi bir karaciğer veya safra kesesi hastalığı olanlar, ailesinde benzer hastalık öyküsü alınanlar, kardiyak hastalığı olanlar ve biyokimyasal olarak hipoalbuminemi saptanan vakalar çalışmaya dahil edilmemiştir. Safra kesesi duvar kalınlığı ultrasonografi (US) ATL ultramark 9 HDİ, linear transdüser 5 MHz, yüksek rezolüsyonlu renkli doppler (Bothell, Washington) ile değerlendirilmiş ve karaciğer boyutları ve safra kesesinin duvar kalınlıklarının normal değerleri Caffey's Pediatric Diagnostic Imaging Textbook<sup>5</sup> referans alınarak yaş grupları göre hesaplanmıştır. Hastalar akut hastalığın ilk haftasında yani akut safhada, sonraki 2-4.haftada yani iyileşme döneminde ve 5. haftada yani tam iyileşme dönemlerinde olmak üzere 3 kez ultrasonografik değerlendirmeye tabi tutulmuşlardır. Karaciğer enzimlerinin 700 IU/L'nin üstünde ve altında olmasına göre de

2 gruba ayrılmıştır. Veriler bağımsız t testi ve kare testi ile gruplar arasında ilişki değerlendirilmiş P değeri 0.005'ten küçük ise anlamlı kabul edilmiş ve tüm sonuçlar SPSS 11.0 programı ile değerlendirilmeye tabi tutulmuştur.

### Bulgular

Çalışmaya alınan olguların %48.6'sı erkek, %51.4'ü kız çocuğuydu, ortalama yaşları 72±16 ay arasında değişmekteydi. Tüm hastalar anti-HAV ig M açısından pozitif. Hastaların 37'sinde (%88) karaciğer büyümüş, ve bunların da % 78 'inde yaş grubuna göre boyutları belirgin oranda artmış saptandı. Hastaların tümünde intrahepatik safra yolları normaldi ve hiçbirinde kolanjit bulgusuna rastlanılmadı. Safra kesesi duvar kalınlığı olguların 39'unda (%92.8) görüldü. Safra kesesi duvar kalınlığı ortalama olarak 5.3 ± 2.4 mm iken bu değer karaciğer enzimleri yüksek olan grupta 6.1 ± 2.4 mm, karaciğer enzimleri düşük olan grupta 4.8 ± 2.7 mm bulundu. İki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı (P<0.005). Bir olguda (%2) safra kesesinin duvar kalınlığı 10 mm olarak ölçüldü (Şekil 1). Diğer vakalarda 10 mm'den daha küçük ölçülmüştür.

Ortalama olarak 5. haftanın sonunda klinik ve biyokimyasal olarak düzelme gözlenen vakaların tümünde ise ölçülen safra kesesi duvar kalınlığı normal olarak saptandı



Şekil 1. Safra kesesi duvar kalınlığını ileri derecede 10mm arttığı bir olgu.

## Tartışma

Akut viral hepatit seyrinde görülen safra kesesi duvar kalınlığının patofizyolojisi açık değildir. Bu durumun nedenini açıklamak amacıyla çok çeşitli varsayımlar ortaya atılmıştır. Bunlardan biri safra kesesinin duvarı kalınlaştığında beraberinde safra kesesinin volümünün de azaldığı ve dolayısıyla da safra üretimi ve salgılanmasına neden olan akut hepatitin başlangıç aşamasında görülen hepatosit hasarıdır.<sup>6</sup>

Safra sıvısının içerdiği hepatit virusleri aracılığıyla safra kesesinin mukozal ve serozal katmanlarının inflamasyona uğraması ve bunun da bir sonucu olarak safra kesesinin duvarının direk bir şekilde hasarlanmasıdır.<sup>7</sup> Bu ikinci hipotezin temelinde safra kesesinin hepatit virusleri ile enfekte edilen hayvanlarda ve hepatit A enfeksiyonu geçiren hayvanlarda görülen akalküloz kolesist gelişmesidir.<sup>8</sup> Ayrıca Mourani ve ark. bu çalışmada hepatit virusleri aracılığıyla safra kesesinin direk invaze olduğunu savunmaktadır.

Üçüncü bir hipotez ise akut hepatitli hastalarda görülen şiddetli hepatosit nekrozunun safra kesesi duvarının da aralarında bulunduğu çevre dokularda meydana getirdiği inflamatuvar reaksiyondur.<sup>3</sup>

Akut hepatitlerin en sık görülen nedenlerinden biri olan viral etkenler ve bunların içerisinde de en sık karşımıza çıkan hepatit A viruslerinde enfeksiyon seyri sırasında görülen safra kesesi duvar kalınlığı olasılıkla virusün safra kesesi duvarını direk invaze etmesine bağlıdır.<sup>8</sup> Burada safra kesesinin duvarında ödem ve inflamasyondan kaynaklanan kalınlaşma görülmektedir. Ayrıca bu olay karaciğer dokusunun nekroz ve inflamasyona verdiği bir cevap da olabilir. İnflamasyonun derecesi arttıkça safra kesesinin mukozal ve serozal katmanlarındaki eksüdasyon, ödem artmakta ve duvar oblitere olmaktadır. Karaciğer enzimleri yüksek olan hastalardaki safra kesesi duvar kalınlığının diğer gruba oranla daha fazla olması, daha önce yapılan benzer çalışmalarda da belirtildiği gibi bu yargımızı desteklemektedir.<sup>9</sup> Ancak bu durumun aksini savunan çalışmalar da mevcuttur.<sup>4</sup>

Pediyatrik literatürde normal bir safra kesesinin duvar kalınlığı genellikle 3 mm'yi geçmemekte ve buna ilaveten patolojik safra kesesi duvar kalınlığı ise en fazla 10 mm ve daha az olarak rapor edilmektedir.<sup>10</sup> Bizim olgularımızın da sadece birinde (%2) safra kesesinin duvar kalınlığı 10 mm olarak ölçülmüş diğer vakalarda 10 mm'den daha küçük ölçülmüştür. Ancak vakalarımızda safra kesesi duvarının kalınlık derecesi ile komplikasyonlar ve enfeksiyonunun klinik seyrinin şiddeti arasında herhangi bir ilişki kurulamamıştır ( $p > 0.005$ ).

Safra kesesinin distansiyonu hepatitli hastalarda görülen bir bulgudur. Distansiyon derecesi safra kesesinin duvar kalınlığını ve görünümünü etkileyebilmektedir. Bu durum bazen safra kesesinin duvar kalınlığını ölçmede zorluk oluşturabilir.

Sonuç olarak, akut hepatit A enfeksiyonu geçiren hastalarda safra kesesi duvarı, kesenin mukozal ve serozal katmanlarındaki değişikliklerden kaynaklanan nedenlerden dolayı kalınlaşmaktadır. Bu bulgular da göstermektedir ki karaciğer parankimindeki bir inflamatuvar süreç nihai olarak çevre dokuları etkilemekte ve özellikle de safra kesesinin duvarında belirgin değişikliklere yol açarak kalınlaşmaya neden olmaktadır. Hepatit A enfeksiyonu geçiren çocuklardaki safra kesesi ve diğer organ etkilenme bulgularının uzun dönem sonuçları henüz bilinmemektedir ancak bununla birlikte bu hastaların uzun dönem takipleri ve klinik komplikasyonları açısından daha fazla araştırmaya ve büyük vaka serilerine ihtiyaç vardır.

## KAYNAKLAR

1. McCrindle BW, Wood RA, Nussbaum AR. Henoch Schonlein syndrome. Unusual manifestations with hydrops of the gallbladder. Clin Pediatr Phila 1988;27:254-6.
2. Raijman I, Schragar M. Hemorrhagic acalculous cholecystitis in systemic lupus erythematosus. Am J Gastroenterol 1989;84:445-7.
3. Juttner HU, Ralls PW, Quinn MF, Jenney JM. Thickening of the gallbladder wall in acute hepatitis: ultrasound demonstration. Radiology 1982;142:465-6.
4. Sharma MP, Dasarathy S. Gallbladder abnormalities in acute viral hepatitis: a prospective ultrasound evaluation. J Clin Gastroenterol 1991;13:697-700.
5. Kuhn PJ. Caffey's Pediatric Diagnostic Imaging Textbook. 10<sup>th</sup> ed. Philadelphia: Pennsylvania. Mosby. 2004.

6. Ferin P, Lerner RM. Contracted gallbladder: a finding in hepatic dysfunction. *Radiology* 1985;154:769-70.
7. Dogra R, Singh J, Sharma MP. Enterically transmitted non-A, non-B hepatitis mimicking acute cholecystitis. *Am Gastroenterol* 1995;90:764-6.
8. Mourani S, Dobbs SM, Genta RM, et al. Hepatitis A virus-associated cholecystitis. *Ann Intern Med* 1994;120:398.
9. Maudgal DP, Wansbrough-Jones MH, Joseph AEA: Gallbladder abnormalities in acute infectious hepatitis: a prospective study. *Dig Dis Sci* 1984;29:257-60.
10. Toppet V, Souaya H, Delplace O, et al. Lymph nod enlargement as a sign of acute hepatitis A in children. *Pediatr Radiol* 1990;20:249-52.

# Tiroid Cerrahisi Sonrası Tetani

## TETANY AFTER THYROID SURGERY

Dr. Yusuf Akif AKGÜN,<sup>a</sup> Dr. Ali Ulvi ÖNGÖREN,<sup>a</sup> Dr. Serdar KURU,<sup>a</sup> Dr. Erdal ACAR,<sup>a</sup>  
Dr. Atilla CENGİZ,<sup>a</sup> Dr. Deniz GÜLHAN,<sup>a</sup> Dr. Mehmet Yaşar ASLANMİRZA<sup>a</sup>

<sup>a</sup>2.Genel Cerrahi Kliniği, Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi, ANKARA

### Özet

Tetani tiroid operasyonları sonrası ortaya çıkabilen bir komplikasyondur. Çeşitli çalışmalarda bildirilen tiroidektomi sonrası hipokalsemiye bağlı tetani insidansı %5-26 arasında değişmektedir.

Kliniğimizde 2001-2005 yılları arasında, nodüler guatr veya tiroid karsinomu nedeniyle opere edilen 416 hasta çalışmaya alındı. Hastaların 352 (%84.6)'si kadın, 64 (%15.4)'ü erkekti. 416 hastanın 35'inde (%8.4) postoperatif hipokalsemik tetani gelişmiştir. En yüksek tetaniye sahip hasta grubu tiroid maligniteleri %46.4 ve graves hastalığı %32.1 içeren gruptur. İstatiksel olarak sınırda anlamlı fark vardır.

Hipokalsemik tetaninin insidansının uygulanan cerrahi prosedürle olan ilişkisine bakıldığında, daha geniş rezeksiyon uygulanan vakalarda riskin daha fazla olduğu görülmektedir.

**Anahtar Kelimeler:** Tiroidektomi, hipokalsemi, tetani

**Turkish Medical Journal 2007, 1:80-85**

### Abstract

Tetany can be seen as a complication of thyroid operations. Some studies reported the incidence of this complication between 5-26%.

Fourhundredsixteen patients operated for nodular guatr and thyroid carcinoma were included to the study between 2001-2005. 64 of the patients were men and the others (352) were women. Postoperative hypocalcemic tetany was progressed 35 (%8.4) of 416 patients. Thyroid malignancy (46.4%) and graves disease(32.1%) were mostly seen thyroid pathologies that caused of tetany after operation.

As a result; hypocalcemic tetany incidence was more in the cases having large thyroid resection

**Key Words:** Thyroidectomy, hypocalcemia, tetany

**T**iroid hastalıkları günümüzde sık karşılaşılan endokrin hastalıklardandır. Tiroidektomi sonrası hipokalsemi ve tetani tiroid ameliyatlarının en sık karşılaşılan komplikasyonlarından olup günümüzde klinisyenler açısından hala önemini korumaktadır.

Çalışmamızda tiroidektomi sonrası hipokalsemi ve tetanilerin görülme oranının saptanması ve ortaya çıkmasında etkili faktörlerin saptanması amaçlanmıştır.

### Gereç ve Yöntemler

Bu klinik çalışma; Haziran 2001-Nisan 2005 yılları arasında S.B Ankara Eğitim ve Araştırma

Hastanesi 2. Genel Cerrahi Kliniğinde guatr ve tiroid neoplazmı nedeniyle tiroidektomi ameliyatı yapılan 416 hastanın kayıtları retrospektif olarak incelenerek yapılmıştır. Çalışmaya paratiroid patolojisi olanlar dahil edilmemiştir. Bu çalışmada yer alan hastalar preoperatif dönemde anamnez, fizik muayene, rutin kan tetkikleri, tiroid hormon analizleri, tiroid bezi USG' si, sintigrafisi, İİAB' si, peroperatif dönemde; gerekli vakalarda frozen section, postoperatif dönemde ise serum kalsiyum, iyonize kalsiyum ve albumin düzeyi ölçümleri, ilk poliklinik kontrollerini toksik guatrlarda 10. gün, ötroid guatrlarda ise 1 ay sonra olmak üzere ve izleyen takipleri ise ilk 3 ay ayda bir, daha sonra 3 ayda bir poliklinik şartlarında yapılan fizik muayene ve laboratuvar bulguları ile birlikte değerlendirildi.

Çalışma sırasında TSH (0.4-4.2 µIU/mL), FT3 (1.5-4.4 pg/mL), FT4 (0.7-2 ng/dL), Ca (8.4-10 mg/dl), İCa (1.16-1.32 mmol/l) değerleri arasın-

**Yazışma Adresi/Correspondence:** Dr. Yusuf Akif AKGÜN  
Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi,  
2. Genel Cerrahi Kliniği, Ulucanlar, Altındağ, ANKARA  
dratillacengiz@yahoo.com

Copyright © 2007 by Türk Tıp Dergisi

dakiler normal sınırlarda kabul edildi. Postoperatif hipokalsemi tesbit edilen hastalar takibe alınarak, hipokalsemik semptomları, ilaç kullanma zorunluluğu ve laboratuvar sonuçları değerlendirildi. Buna göre  $Ca^{+2}$  replasmanı 12 aydan kısa sürenler geçici, daha uzun sürenler ise kalıcı hipokalsemi olarak kabul edildi. İstatistiksel analizde Chi-Square, Mann-Whitney ve Wilcoxon testi kullanıldı.

### Bulgular

Kliniğimizde yaşları 16 ile 87 arasında değişen 64 (%15.4)'ü erkek, 352 (%84.6)'si kadın, 416 hasta ameliyat edilmiştir. Hastalarda kadın /erkek oranı yaklaşık 5.5/1'di. Kadın ve erkek hastaların yaş ortalamaları  $42.28 \pm 11.75$  ve  $46.31 \pm 14.41$  olup, toplam hastaların yaş ortalaması  $42.89 \pm 12.25$  idi. Her iki grup arasında yaş ortalamaları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark mevcut değildir ( $p=0.269$ ). Hastaların %59,9'unu 30-50 yaş arası hastaların oluşturduğunu gördük.

Hastaların en çok yakınması boyunlarındaki şişlikti. USG sonuçları: Bilateral nodüler guatr 316 (%76.0), unilateral nodüler guatr 83 (%19.9), nodül içermeyen guatr (Diffüz) 17 (%4.1) şeklinde idi. 134 (%32.2) hastaya tiroid sintigrafisi yapılmıştır. Normoaktif nodül 20 (%14.9) hastada, hipoaktif nodül 84 (%62.7) vakada, hiperaktif nodül 30 (%22.4) hastada bulunmuştur. Hastaların anamnezinde ötiroid hastaların 198 (%47.6)'i kadın, 30 (%7.2)'u erkek, tiroid hormon tedavisi alan hastaların 28 (%6.7)'i kadın, 3 (%0.7)'ü erkek, antitiroid ilaç tedavisi alan hastaların 126 (%30.3)'sı kadın, 31 (%7.5)'i erkek olarak tespit edilmiştir. Kadın ve erkek hastalarda hipertiroid ve ötiroid hastaların oranları arasında anlamlı bir fark mevcut değildir ( $p=0.036$ ). Hastalardaki tanılar: 201 (%50.5) hastada ötiroid multinodüler guatr, 145 (%34.9)'inde toksik multinodüler guatr, 28'inde (%6.7) nüks guatr, 1'inde (%0.2) diffüz guatr, 13'ünde (%3.1) Graves hastalığı, 3'ünde (%0.7) Hurthle hücreli adenom, 20'sinde (%4.8) papiller kanser, 5'inde (%1.2) foliküler adenom vardı. Tanı gruplarının bazılarında sayı yetersiz olduğu için istatistiksel analiz yapılamadı. Bu yüzden tanıları nontoksik guatr, toksik guatr, Graves hastalığı, tiroid neoplazileri, nüks guatr olmak üzere beş

ana başlıkta topladık. Buna göre 202 (%48.6) hastada nontoksik guatr, 145'inde (%34.9) toksik guatr, 13'ünde (%3.1) hastada Graves hastalığı, 28'sinde (%6.7) tiroid neoplazileri ve 28'inde (%6.7) nüks guatr mevcuttu. Ameliyat edilen hastaların önemli bir kısmı benign orijinli primer guatr 360 (%86.5) iken, 28 (%6.7) hasta ise nüks guatr olgusuydu. Benign guatrlı hastaların yaş ortalaması  $42.60 \pm 11.50$  iken nüks guatrlı hastaların yaş ortalaması 4 yaş daha fazla ( $46.26 \pm 15.59$ ) bulunmuştur. Neoplazik hastaların yaş ortalaması ise  $49.25 \pm 16.15$  bulunmuştur. Ancak aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildir ( $p=0.582$ ).

Uygulanan cerrahi prosedürler: Bilateral subtotal tiroidektomi (BSTT) 25 hastaya (%6.0), bilateral totale yakın tiroidektomi (BTYT) 134 (%32.2), tek taraflı total tiroidektomi (TTTT) 85 (%20.4), bilateral total tiroidektomi (BTT) 172 (%41.4) hastaya yapılmıştır. Guatr ameliyatları cerrahi eğitimin 2. yılından sonra yapılmakta olup çalışma grubumuzda ameliyatı gerçekleştiren cerrahın kıdemine göre sınıflandırılması; uzman doktor 134 hastayı (%32.2), 4. yıl asistanı 87 (%20.9), 3.yıl asistanı 73 (%17.6), 2.yıl asistanı 122 (%29.3) hastayı opere etmiştir. 28 hasta neoplazi nedeniyle ameliyat edilmiştir. 416 vakalık bu seride tiroid neoplazi oranı %6.73 olarak saptanmıştır. Tiroid neoplazilerinin dağılımı ise papiller tiroid Ca 20 (%71.4), folliküler tiroid adenomu 5 (%17.9), Hurthle cell tiroid adenomu 3 (%10.7) hastada izlenmiştir. Tiroid neoplazisine sahip 28 hastanın tümüne bilateral total tiroidektomi yapılmıştır. Postoperatif tetani 6 erkek, 29 kadın olmak üzere toplam 35 hastada gözlenmiş olup bu komplikasyonun görülme oranı %8.4 olarak saptanmıştır.

Tiroidektomi sonrası tetani gelişmesi üzerine etkili olabilecek faktörlerden yaş, tiroid hormonları düzeyleri, preoperatif ve postoperatif kan kalsiyum düzeyleri, nodülün çapı, USG ve makroskopik tiroid boyutları tanımlanmıştır. Tetani gelişen hasta grubunda, yaş ortalaması daha büyüktür ( $p=0.477$ ). TSH, FT3, FT4 düzeyleri daha düşüktür ( $p=0.348$ , 0.305, 0.763). Nodül çapı tetanisi olan hasta grubunda daha büyüktür. Preoperatif USG'lerinde ve ameliyat esnasında kaydedilen tiroid boyutları tetanisi olan hasta grubunda büyüktür. Fakat bu

değişkenlerden hiç birisinde istatistiksel anlamlı bir fark bulunmamıştır. Postoperatif  $Ca^{+2}$  ve  $İCa^{+2}$  da ise istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmuştur ( $p=0.003$  ve  $p=0.000$ ) (Tablo 1). Ayrıca tetani görülen grup ile görülmeyen grup arasında preoperatif ve postoperatif kalsiyumlar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark mevcuttur ( $P=0.000$ ).

Tanılarına göre gruplandırıldığında en yüksek tetaniye sahip hasta grubu tiroid neoplazileri %46.4 ve Graves hastalığı %32.1 gruplarıdır. Nontoksik guatr olan 8 (%4.0) hastada, toksik guatr olan 7 (%4.8), Graves 3 (%23.1) hastada, tiroid neoplazisi olan 13 (%46.4) hastada, nüks guatr olan 4 (%14.3) hastada tetani görülmüştür. Ayrıca istatistiksel olarak da sınırdan anlamlı fark vardır ( $p=0.000$ ) (Tablo 2). Preoperatif dönemde ötiroid olan hastalarda tetanisi olan hasta oranı %9.6 (22 hasta), hipotiroidi olan hastalarda %6,5 (2 hasta) ve hipertiroidi olan hastalarda %7.0 (11 hasta) bulunmuştur. Fakat istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktur ( $p=0.603$ ) (Tablo 2). Araştırmamızda tiroidektomi sonrası hipokalsemik tetani oranı en yüksek olan grubu bilateral total tiroidektomi uygulanan hastalar oluşturmaktadır. Uygulanan cerrahi prosedürün hipokalsemik tetani ile ilişkisi; BTT'de 23 (%13,4), TTTT'de 4 (%4,7), BTYTde 6 (%4,5), BSTT'de 2 (%8.0) hastada tetani görülmüştür. Fakat bu hasta grubu, sayı dağılımı yetersizliğinden dolayı istatistiksel olarak değerlendirilememiştir (Tablo 2). Çalışma grubumuzda ameliyatı gerçekleştiren cerrahın cerrahi eğitim kategorisine göre tetani görülen hastalar; Uzman doktor grubunda 9 (%6.7), 4.yıl asistanı 9 (%10.3), 3.yıl asistanı 10 (%13.7), 2.yıl asistanı grubunda 7 (5.7)

**Tablo 1.** Tiroidektomi sonrası tetani üzerinde etkisi olan faktörler.

	Tetani (+) (n:35)	Tetani (-) (n:381)	p
Yaş	45,23±12.08	42,62±11,85	0,477
Preoperatif FT-3	2,76±0,89	3,53±0,65	0,305
Preoperatif FT-4	0,87±0,32	1,16±0,22	0,763
Preoperatif TSH	0,62±0,51	1,00±0,90	0,348
Preoperatif $Ca^{+2}$	9,24±0,39	9,58±0,43	0,974
Postoperatif $Ca^{+2}$	6,35±0,37	7,93±0,89	<b>0,003</b>
Postoperatif İyonize $Ca^{+2}$	0,84±0,14	1,03±0,11	<b>0,000</b>

**Tablo 2.** Tetaninin klinik, cerrahi faktörlere göre değerlendirilmesi.

	Tetani / n	%
Nodüler toksik guatr	8/202	4,0
Diffüz toksik guatr	7/145	4,8
Graves	3/13	23,1
Tiroid kanseri	13/28	46,4
Nüks MNG	4/28	14,3
Hipertiroidili hastalar	11/157	7,0
Hipotiroidi hastalar	2/31	6,5
Ötiroid hastalar	22/228	9,6
Bilateral total tiroidektomi	23/172	13,4
Unilateral total tiroidektomi	4/85	4,7
Bilateral totale yakın tiroidektomi	6/134	4,5
Bilateral subtotal tiroidektomi	2	8,0
Uzman/Asistan	9	6,7
4. Yıl asistanı	9	10,3
3. Yıl asistanı	10	13,7
2. Yıl asistanı	7	5,7

MNG: multinoduler guatr

hasta bulunmuştur. İstatistiksel olarak değerlendirildiğinde ise anlamlı bir fark bulunmamıştır ( $p=0.195$ ) (Tablo 2). Toplam 416 hastanın tetani gelişen 35'nin 4 (%1.0)'ünde kalıcı hipokalsemi gelişmiştir. Hastaların tamamı kadındı. Tanılara göre bakıldığında kalıcı hipokalsemi nüks guatr hastalığı olan 2 (%7.1) hastada, tiroid kanseri olan 1 (%3.6) hastada ve toksik guatrlı 1 (%0.7) hastada görülmüştür. Kalıcı hipokalsemili olan 4 hastanın tamamına BTT yapılmıştı. Bu hastalardan 2 tanesi ötiroid diğer 2'si hipertiroidi idi.

## Tartışma

Tiroidektomi halen tüm dünyada en sık uygulanmakta olan endokrin cerrahi modelidir. Literatürde çeşitli araştırmacılara göre tiroidektomi yapılan hastaların kadın/erkek oranları 3.4-6.3 olarak bildirilmiştir. Vakalarımızda bu oran 5.5 olarak bulundu. Bu durum genel olarak cerrahi gerektiren tiroid hastalıklarının kadınlarda daha sık görülmesiyle uyumlu bir bulgu olarak değerlendirildi. Tiroidektomi geçiren hastaların yaş gruplarına bakıldığında kaynaklarda 31-40 yaş arasında bir yoğunlaşma görülmektedir. Bizim sonuçlarımızda literatür bilgileri ile paralellik göstermektedir. Allen'in çalışmasında yaş ve cinsiyetin

hipokalsemik veya normokalsemik gruplar arasında anlamlı bir farkın olmadığını görmüşlerdir.<sup>1</sup> Gonçalves ve ark., diferansiye tiroid karsinomlu 316 vakalık çalışma grubunda postoperatif hipokalseminin, hastanın cinsiyeti ve yaşı ile anlamlı bir bağlantısını bulamamışlardır.<sup>2</sup> Bizim çalışmamızda yaş ve cinsiyetin hipokalsemi ve tetani meydana gelmesindeki rolü istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (p=0.763).

Tiroidektomi sonrası en sık görülen komplikasyonlar rekürren sinir paralizi, kanama ve hipokalsemidir.<sup>3</sup> Tetani ameliyattan sonra ilk birkaç gün içinde görülen tipik semptomlar ve serum kalsiyum seviyesindeki düşüş ile karakterizedir. Klinik bulgular artmış nöromusküler ekstremitelere sekonder gelişmektedir. Ekstremitelerde ve ağız çevresinde uyuşma, anksiyete, karpopedal spazm, laringospazm, konvülsiyon ve tetani gibi bulgular hipokalsemi sonrası görülebilen klinik bulgulardır. Eğer tedavi edilmez ve kalıcı hipoparatiroidi gelişirse; katarakt, beyinde bazal ganglionlarda ve serebellumda kalsifikasyon, papilla ödemi gibi kalıcı ciddi komplikasyonlara yol açabilir.<sup>4</sup>

Çalışma grubumuzda hipokalsemi oranı; 31 vakada (%7.4) geçici, 4 vakada (%1) kalıcı ve toplam olarak 35 vakada (%8.4) saptanmıştır. Ortaya çıkan hipokalsemi oranı literatürde değişik oranlarda bildirilen limitler içerisinde yer almaktadır. Çeşitli çalışmalarda tiroidektomi sonrası hipokalsemiye bağlı tetani insidansı %5–26 arasında değişmektedir.<sup>5-7</sup> Wingert ve arkadaşlarının çalışmalarında 221 tiroidektomi olgusu araştırılmış, 185 hastada (%83) serum kalsiyum seviyesinde postoperatif düşüş kaydedilmiştir. Bu hastaların 28'inde (%13) tiroidektomiye bağlı hipokalsemik tetani geliştiği saptanmıştır.<sup>6</sup> Pattou ve ark. yaptıkları 1071 total ve subtotal tiroidektomide, %5.4 oranında geçici, %0.5 oranında da 1 senedir devam eden hipokalsemi saptamışlardır.<sup>7</sup> Çalışma grubumuzda tiroid neoplazisi nedeniyle opere edilen 28 hastanın 13'ünde (%46.4) hipokalsemik tetani geliştiği tespit edilmiştir. Tetani gelişen 13 hasta da BTT uygulanan hasta grubunda yer almaktadır. Kalıcı hipokalsemi ise tiroid neoplazisi olan 1 (%3.6) hastada görülmüştür. Schwartz büyük çoğunluğu malign olan 183 hastaya bilateral total

tiroidektomi uygulamış, opere edilen hastalarda geçici hipokalsemik tetani insidansını %14,3, kalıcı hipokalsemik tetani insidansını ise %3.3 olarak tespit etmiştir.<sup>8</sup> Chow ve ark. tiroidektomi uygulanmış 266'sı kadın 46'sı erkek olmak üzere toplam 312 vakalık çalışma grubunda, malignite tanısıyla opere edilen hastalarda tiroidektomi sonrası ortalama hipokalsemik tetani insidansını %30 olarak tespit etmişlerdir.<sup>9</sup> Literatürlerde karsinom için yapılan total tiroidektomilerden sonra gelişen hipoparatiroidi oranları; %0.6–25 arasında belirtilmiştir. Bu hastalarda tiroid arka kapsülü de çıkarıldığı için paratiroid bezlerin yaralanma riski yüksektir.<sup>10</sup>

Wilkin ve Sugrue hipertiroidili olgularda geçici hipokalsemi sıklığını %1-26, kalıcı hipokalsemi sıklığını da %0-3 arasında bildirmişlerdir. Bizim çalışmamızda 416 hastanın 157'si (%37.7) hipertiroidi nedeniyle opere edilen hastalardan oluşmaktadır ve bu hastaların sadece 11 (%7)'inde postoperatif dönemde hipokalsemik tetani gelişmiştir. Kalıcı hipokalsemi ise 1 (%0.6) hastada görülmüştür.<sup>11,12</sup>

Guatr nedeniyle opere edilen hastalarda, kalıcı hipokalsemi gelişme sıklığı BTT uygulananlarda BST uygulananlara göre daha fazladır.<sup>13</sup> BTT'den sonra kalıcı hipokalsemi gelişme sıklıkları değişik kaynaklarda; %0-13.8 arasındaki oranlarda belirtilmiştir. BST'den sonra ise %0-1.9 arasındadır. Tiroidektomiden sonra geçici hipokalsemi kalıcı olanlara göre daha sıktır. BTT'den sonra %0-%51, subtotal tiroidektomiden sonra %0.8-39 oranlarında geçici hipokalsemi sıklığı bildirilmiştir. Wingert ve arkadaşları yaptıkları 222 tiroidektomi olgusunda, tiroidektomi sonrası hipokalsemik tetani gelişme insidansını; BST uygulanan hastalarda %3, TTTT uygulanan hastalarda %1.5, BTT uygulanan hastalarda ise %20-30 olarak tespit etmişlerdir.<sup>6</sup> Tiroidektomi sonrasında hipokalsemik tetani insidansının rezeksiyonun genişliği ile doğru orantılı olarak arttığı rapor edilmiştir. Araştırmamızda tiroidektomi sonrası hipokalsemik tetani insidansı en yüksek oranda tespit edilen hasta grubunu; BTT uygulanan hastalar oluşturmaktadır (%13.4). İkinci en yüksek hipokalsemik tetani insidansı BST uygulanan hastalarda tespit edilmiştir (%8.0).



Çeşitli yayınlarda nüks guatr nedeniyle yapılan ameliyatlarda postoperatif hipokalsemik tetani gelişim oranının primer ameliyatlara oranla 2–10 kat arttığı bildirilmiştir. Birçok farklı araştırmada nüks guatr nedeniyle opere edilen hastalarda postoperatif geçici hipokalsemi oranları; %15-57 arasında bildirilmektedir. Vaka serimizde nüks guatr nedeniyle tiroid cerrahisi geçiren 28 olgudan 4'ünde (%14.3) hipokalsemi gelişti. Hipokalsemi bu olguların 2'sinde (%7.1) kalıcı, diğer 2'sinde (%7.1) geçici özellikte idi.

Gonçalves çalışmasında postoperatif hipokalseminin, nodülün çapı ile anlamlı bir bağlantısı olmadığını, ayrıca postoperatif hipokalseminin, cerrahın deneyimi ile anlamlı bir bağlantısı olmadığını saptamıştır.<sup>2</sup> Çalışmamızda da iki grup arasında nodüllerin çapları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktur ve ameliyat yapan cerrahlar arasında da hipokalsemiye etkisi açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır (p=0.195).

Çalışmamızda hipokalsemi komplikasyonu değerlendirildiğinde, yaş, cinsiyet, nodül çapı, ameliyat yapan cerrahın kıdemi gibi faktörlerin hipokalsemi ve tetani meydana gelmesindeki rolü anlamlı değildir. Tiroidektomi sonrası hipokalsemik tetani insidansı en yüksek oranda bilateral total tiroidektomi uygulanan hastalarda oluşturmaktadır. Bizim çalışmamızda 416 hastanın 157'si (%37.7) hipertiroidi nedeniyle opere edilen hastalardan oluşmaktadır ve bu hastaların sadece 11'inde (%7) postoperatif dönemde hipokalsemik tetani gelişmiştir. Kalıcı hipokalsemi ise 1 (%0.6) hastada görülmüştür. Çalışma grubumuzda tiroid neoplazisi nedeniyle opere edilen 28 hastanın 13'ünde (%46.4) hipokalsemik tetani geliştiği tespit edilmiştir. Tetani gelişen 13 hasta da BTT uygulanan hasta gurubunda yer almaktadır. Kalıcı hipokalsemi ise tiroid neoplazisi olan 1 (%3.6) hastada görülmüştür.

Tiroidektomi sonrası hipokalsemik tetaninin multifaktöryel olduğu kabul edilmektedir; cerrahi teknik, paratiroidlerin korunamaması (paratiroid hasarı, ödem, infarkt, iskemi), tiroidektomi sınırlarının genişliği, hipertiroidi, otoimmün hastalıklar, malignite, a. thyroidea inferior' un ligasyonu, ta-

mamlayıcı tiroidektomi, boyun diseksiyonu gibi faktörler etyolojide rol oynayan nedenler olarak sayılabilir. Esas etiyolojik faktör tiroidektominin kendisidir, diğer faktörler hipokalsemiyi ağırlaştırır ve semptomatik hale getiren nedenlerdir. Ayrıca cerrahi travmada kalsitonin salınımı, travmaya cevap olarak posttiroidektomik olgularda tiroidektomiden sonra kemiklerde fazla kalsiyum depolanması hipokalseminin gelişmesine katkıda bulunan faktörler olarak düşünülebilir.

Operasyon preoperatif olarak iyi planlanmalı, yapılacak rezeksiyonun sınırları önceden iyi belirlenmeli ve diseksiyon itinalı bir şekilde yapılmalıdır. Tiroidektomi tipi nasıl olursa olsun, özellikle alt paratiroid bezlerinin anatomik lokalizasyonlarında farklılıklar olabileceği düşünülmeli ve paratiroidler tam olarak ortaya konmalıdır. Korunmadığı durumlarda oto transplantasyon akılda tutulmalıdır.

#### KAYNAKLAR

1. Allen L, Paul DK. Parathyroid hormone: An early predictor of postthyroidectomy hypocalcemia. *Laryngoscope* 2003;113:2196-200.
2. Filho JG, Kawalski LP. Postoperative complications of thyroidectomy for differentiated thyroid carcinoma. *AJ of Otolaryngology* 2004;25:225-30.
3. Altaca G, Onat D. Tiroidektomi ve komplikasyonları. Sayek İ. Temel Cerrahi. 2. baskı. Ankara: Güneş Kitapevi; 1996. p.1523-30.
4. Edis AJ. Prevention and Management of Complications Associated with Thyroid and paratiroid surgery. *Surg Clin North Am* 1979;59:83-92.
5. Falk SA, Birken EA, Baran DT. Temporary Postthyroidectomy Hypocalcemia. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1998;14:168-74.
6. Wingert DJ, Friesen SR, İliopoulos JI. Postthyroidectomy hypocalcemia, incidence and risk factors. *Am J Surg* 1986;152:606-10.
7. Pattou F, Combemela F, Fabre S, Carnaille B, Decoux M, et al. Hypocalcemia following thyroid surgery: Incidence and prediction of outcome. *World J Surg* 1998;22:718-24.
8. Schwartz SI. Thyroid and Parathyroid. In: Schwartz SI eds. *Principles of Surgery. Companion handbook*. 6<sup>th</sup> ed. New York: Mc Graw-Hill Book Comp; 1994.p.569-87.
9. Chow TL, Chu W, Lim BH, Kwok SP. Outcomes and complication of thyroid surgery; retrospective study. *Hong Kong Med J* 2001;7:261-5.
10. Ley PB, Roberts JW, Symmonds RE. Safety and efficacy of total thyroidectomy for differentiated thyroid carcinoma. *Am Surg* 1993;59:110-4.
11. Wilkin TJ, Isles TE, Paterson CR. Postthyroidectomy hypocalcemia: a feature of the operation or the thyroid

- disorder. Lancet 1977;1:623-33.
12. Sugrue DD, Drurry MI, McEvoy M. Long term follow up of hypothyroid patients treatment by subtotal thyroidectomy. Br J Surg 1983;70:373-6.
13. Ünal H. Tiroid Cerrahi Komplikasyonları. Ünal G. Tiroid Hastalıkları. 1. baskı. İstanbul: İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Yayınları 2000. p.532.

# Major and Minor Complications of Percutaneous Endoscopic Gastrostomy

## PERKÜTAN ENDOSKOPIK GASTROSTOMİNİN MAJOR VE MİNOR KOMPLİKASYONLARI

Gülten KIYAK, MD,<sup>a</sup> Emre ERGÜL, MD,<sup>a</sup> Eyüp SELVİ, MD,<sup>b</sup>

Departments of <sup>a</sup>General Surgery, <sup>b</sup>Gastroenterology, Atatürk Education and Research Hospital, ANKARA

### Abstract

Percutaneous endoscopic gastrostomy (PEG) plays an important role in avoiding malnutrition in patients with swallowing disorders from various etiology. However PEG is an invasive procedure and many PEG-related complications have been described. The aim of this study is to determine the PEG-related complications in our centre.

We have analysed in this study the incidence of major complications and minor complications, in 18 patients who required PEG from January 1, 2004 to February 28, 2007. All indications for PEG were deemed appropriate by the nutrition team.

Minor complications have been occurred in 5 (27.77%) patients; wound infection in two (11.11%) patients, gastroparesis in two (11.11%) patients, dislodgement of tube in one (5.55%) patient. One patient (5.55%) showed peritonitis after dislodgement of the tube and one patient (5.55%) upper gastrointestinal bleeding as major complications.

We had 5 (27.77%) minor and 2 (11.11%) major complications in our patients. In this study, major complication rate is seen higher than in the literature. But one of them is peritonitis after patient's self dislodgement of the PEG-tube by the patient and increased complication rate. Minor complications rate is comparable to the literature. Also the small sample size in our study may affect the results. We suggest that PEG-tube placement is relatively free from serious complications and an acceptable and appropriate modality for the nutrition of selected patients.

**Key Words:** Gastrostomy; administration, cutaneous; endoscopy, digestive system

### Özet

Çeşitli nedenlerden dolayı yutma problemi olan hastalarda malnutrisyondan korunmada perkutan endoskopik gastrostomi (PEG) önemli rol oynamaktadır. Ancak PEG invaziv bir girişimdir ve bir çok PEG uygulamasına bağlı komplikasyon tarif edilmiştir. Bu çalışmanın amacı merkezimizde PEG bağlantılı komplikasyonları belirlemektir.

Bu çalışmada 1.Ocak.2004 ile 28.Şubat.2007 tarihleri arasında PEG uygulanan 18 hastada major komplikasyonlar minor komplikasyonlar, incelendi. PEG için tüm endikasyonlar nutrisyon ekibi tarafından belirlendi.

Minor komplikasyonlar; yara yeri enfeksiyonu iki hastada (%11.11), gastroparezi iki hastada (%11.11), tüpün yerinden çıkması bir hastada (%5.55) olmak üzere toplam 5 (%27.77) hastada izlendi. Bir hastada (%5.55) tüpün yerinden çıkması sonrası gelişen peritonit ile bir hastada (%5.55) üst gastrointestinal kanama major komplikasyonlar idi.

Beş (%27.77) hastamızda minor ve 2 (%11.11) hastamızda major komplikasyonlar görülmüştür. Major komplikasyon oranımız literatüre göre yüksek olmakla birlikte, bir hastamızın tüpünü çekmesi sonucu görülen peritonit bu oranı arttırmaktadır. Minor komplikasyon oranımız ise literatürle uyumludur. Hasta sayımızın az olması da sonucu etkilemektedir. Ancak buna rağmen PEG uygulamasının ciddi komplikasyonları olmadığı ve seçilmiş hastalarda kabul edilebilir en uygun modalite olduğu görüşünderiz.

**Anahtar Kelimeler:** Gastrostomi; perkutan; endoskopi

Turkish Medical Journal 2007, 1:86-89

**P**ercutaneous endoscopic gastrostomy (PEG) is today a gold standard to place an alimentary gastrostomy to patients who require an enteral nutrition\*?.<sup>1</sup> Malnutrition is a

common problem affecting up to 40% of hospitalized patients and is a cause of morbidity and mortality in traumatised patients, surgical patients, and patients with cardiovascular and cerebrovascular disease.<sup>1,2</sup> The relationship between nutrition and disease is important and may affect recovery from illness.<sup>2</sup> The enteral route is the preferred method of administration, because the enteral route maintains the gastrointestinal mucosal integrity and immunity, important in this

**Yazışma Adresi/Correspondence:** Gülten KIYAK, MD  
Atatürk Education and Research Hospital,  
Department of General Surgery,  
06800, Bilkent, ANKARA  
gultenkiyak@yahoo.com

Copyright © 2007 by Türk Tıp Dergisi

population of patients who are at high risk for gastric ulcer, bacterial overgrowth and sepsis.<sup>2,3</sup> Medically appropriate tube feeding is required for patients unable to ingest adequate amounts of nutrition for short term feeding.<sup>2</sup> The PEG tube has rapidly become the method of choice for long term feeding.<sup>2</sup> It is safer and more cost effective than surgically placed gastrostomies, with a low procedure related mortality and complication rate.<sup>2</sup>

The aim of this study is to evaluate complications of PEG.

### Materials and Methods

Ankara Atatürk Teaching and Research Hospital ethic committee approved the study. We have analysed in this study the incidence of minor and major complications in 18 patients who required PEG from January 1, 2004 to February 28, 2007. All indications for PEG were deemed appropriate by the nutrition team. Patients were considered for PEG if they did not have a terminal illness and were expected if the patient was dependent on enteral feeding (Nasogastric tube feeding) for more than one month and survive well beyond six months.

#### PEG-tube replacement technique

We used silicon made PEG-tube that was made up of an inert substance. Conscious sedation (midazolam) was routinely used. The upper gastrointestinal endoscopy involved endoscopic visualization of upper gastrointestinal tract up to second part of the duodenum and to exclude any other pathology. The site for placement of PEG-tube was located via trans-illumination on the abdominal wall, followed by an incision and placement of a cannula (provided in the PEG-tube kit). A guide wire was threaded in the stomach cavity through that cannula and grasped by a snare forceps. The guide wire was pulled out from the mouth, through which PEG-tube was tied and then PEG-tube was passed into the stomach cavity by pulling of the guide wire through an incisional hole created at the anterior abdominal wall. PEG-tube was placed on the left upper quadrant of the

anterior abdominal wall and secured. Positioning of PEG-tube was confirmed with re-endoscopy of the stomach.

During the procedure all patients were monitored through an oxymeter and we used mild sedative.

Post-PEG placement, patients were not fed by PEG for at least 24 hours and monitored for any complication. Patients were routinely assessed by the nutrition team the following morning and thereafter, periodically until discharge for complications related to the procedure.

In this study we determined the rate of successful PEG placement and the PEG-related complications. Major complications included peritonitis, intraabdominal abscess, hemorrhage, misplaced tube, gastrocolonic fistula, perforation, aspiration pneumonia, sepsis, PEG site abscess. Minor complications included ileus, tube dislodgement, gastroparezi, leakage requiring intervention, hematoma, mild tube skin necrosis, PEG-tube side infection and cellulitis.

### Results

Eighteen patients underwent PEG-tube placement, of those 9 (50.0%) were females and 9 (50.0%) were males. Over all mean age was 49.2 (range 23 – 86 years). The underlying diagnosis was cerebrovascular disease in 8 patients (44.44%), post-traumatic encephalopathy in 9 patients (50.0%) and postanoxic encephalopathy in one patient (5.55%) (Table 1).

Successful placement was achieved in 18 (100%) patients. But one patient (5.55%) pulled the tube out accidentally at the first day and underwent surgical gastrostomy because of peritonitis .

Upper gastrointestinal tract bleeding after PEG-tube placement occurred in a 73-years- old female patient and required 4 units of blood transfusion.

In two patients (11.11%) (67 and 70 years males) occurred \*? complications directly related to the gastrointestinal tract. In this patients the problem was vomiting. In one patient, it developed

**Table 1.** Underlying clinical pathology of patients referred for PEG.

Etiology of dysphagia	Number of patients (%)
Cerebrovascular disease	8 (44.44%)
Post-traumatic encephalopathy	9 (50.0%)
Postanoxic ancephalopathy	1 (5.55%)
<b>Total</b>	<b>18</b>

after 75 days. The other patient suffered from intermittent vomiting and gastrointestinal intolerances after one year of PEG. This problem was treated by using promotility drugs.

One patient (5.55%) resumed oral nutrition after three weeks of PEG placement and PEG tube pulled out by us. Two patients (11.11%) have suffered from wound infection, which treated medically. PEG-tube dislodgement occurred in one patient (5.55%) after 60 days of placement. There were no deaths related to PEG placement or its complications.

Table 2 summarizes the major and minor complications in our patients.

### Discussion

PEG was first introduced in 1980 as an alternative to nasogastric tubes and surgically placed gastrostomy tubes.<sup>4,6,7</sup> Several studies have reported the advantage of PEG in surgical,

**Table 2.** Complications that occurred after PEG placement in 18 patients.

Minor	Number of patients (%)
Wound infection	2 (11.11%)
Gastroparesis	2 (11.11%)
Dislodgement of tube	1 (5.55%)
<b>Major</b>	
Peritonitis after dislodgement	1 (5.55%)
Upper GIS bleeding	1 (5.55%)
<b>Total</b>	<b>7</b>

traumatized, cerebrovascular and oncological patients. It has now become an excellent alternative for the long-term management of patients with dysphagic stroke or for those who are unable to feed themselves for more than 4-6 weeks with intact gastrointestinal tract.<sup>4,6</sup> During the last decade, PEG placement has increased ten-fold as PEG-tube offers greater patient comfort and less frequent complications.<sup>4,8</sup>

Obesity, gastric surgery, or other anatomical abnormalities making transillumination of the abdominal wall difficult may lead to failure of PEG procedure.<sup>5</sup> In our centre, successful placement was achieved in all of our patients.

PEG is an effective and safe procedure to long-term enteral nutrition.<sup>6</sup> In the literature, procedure-related mortality rate is between 1% and 3%.<sup>6</sup> Complications related procedure is important, as they can effect the outcome. The major complications rate is 6% and the minor complications rate varies between 12% and 55%.<sup>6</sup> In our study there was no procedure-related mortality. Major complications rate was 11.11%, while minor complications rate was 27.77%. In this study, major complication rate is seen higher than in the literature. We had two major complications, but one of them is peritonitis after dislodgement of the PEG-tube by the patient. That increased our complication rate. Minor complications rate is comparable to the literature, however most minor complications in our study were due to wound infections that were easily treatable. Also the small sample size in our study may affect the results. The correct management of PEG, correct selection of candidates to procedure and dietician can reduce the rate of complication.

We suggest that PEG-tube placement is relatively free from serious complications and an acceptable, appropriate and safe modality. Also physicians should be aware of major and minor complications of PEG placement. Failure to recognise minor complications may result in serious complications.

**REFERENCES**

1. Del Rio P, Dell'Abate P, Soliani P, Arcuri MF, Ghirarduzzi A, Sianesi M. Complications of percutaneous endoscopic gastrostomy: a surgical experience. *G Chir* 2006; 27:388-91.
2. Pearce C B, Duncan H D. Enteral feeding. Nasogastric, nasojejunal, percutaneous endoscopic gastrostomy, or jejunostomy: its indications and limitations. *Postgrad Med J* 2002; 78:198-204.
3. Foster J M, Filocamo P, Nava H, Schiff M, Hicks W, Rigual N, Smith J, Loree T, Gibbs JF. The introducer technique is the optimal method for placing percutaneous endoscopic gastrostomy tubes in head and neck cancer patients. *Surg Endosc* 2007; 21:897-901.
4. Anis M K, Abid S, Jafri W, Abbas Z, Shah AH, Hamid S, Wasaya H. Acceptability and outcomes of the Percutaneous Endoscopic Gastrostomy (PEG) tube placement patients and care givers perspectives. *BMC Gastroenterol* 2006; 6:37.
5. Dinkel H P, Beer K T, Zbären P, Triller J. Establishing radiological percutaneous gastrostomy with balloon-retained tubes as an alternative to endoscopic and surgical gastrostomy in patients with tumours of the head and neck or oesophagus. *B J Radiol* 2002;75:371-7.
6. Varnier A, Iona L, Dominutti E, Deotto E, Bianchi A, Iengo A, Zacchini S, Benedetto D P. Percutaneous endoscopic gastrostomy: complications in the short and long-term follow-up and efficacy on nutritional status. *Eur Med Phys* 2006;42:23-6.
7. Chong V H, Vu C. Percutaneous endoscopic gastrostomy outcomes: can patient profiles predict mortality and weaning? *Singapore Med J* 2006;47:383-7.
8. Simon JE, Price CSG, Khan S. Percutaneous endoscopic gastrostomy: 30-day mortality trends and risk factors. *J Postgrad Med* 2005;51:23-29

# Kronik Eozinofilik Pnömoni (İki Olgu Sunumu)

## CHRONIC EOSINOPHILIC PNEUMONIA (TWO CASES REPORT)

Dr. Nilgün KALAÇ,<sup>a</sup> Dr. Ayşe GÖZÜ,<sup>a</sup> Dr. Behiye AKKALYONCU,<sup>a</sup> Dr. Gülnur ÖNDE ÜÇOLUK,<sup>a</sup>  
Dr. Nalan KILINÇ,<sup>a</sup> Dr. A. Belgin SAMURKAŞOĞLU<sup>a</sup>

Atatürk Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, ANKARA

### Özet

Kronik eozinofilik pnömoni, nedeni bilinmeyen, subakut veya kronik solunumsal ve genel semptomlar, alveoler ve/veya kan eozinofilisi ve radyolojide periferik pulmoner infiltratlarla karakterize bir hastalıktır. Bu özellikleri taşıyan 2 olgu, kronik eozinofilik pnömoninin klinikte ender görülen bir hastalık olmasından dolayı, literatür bilgileri ile birlikte değerlendirilerek sunulmuştur.

**Anahtar Kelimeler:** Kronik eozinofilik pnömoni, eozinofilik akciğer hastalıkları

### Abstract

Chronic eosinophilic pneumonia is a disorder of unknown cause characterised by subacute or chronic respiratory and general symptoms, alveolar and/or blood eosinophilia, and pulmonary infiltrates on chest imaging. Two cases with these features are presented and discussed with the data of literature as chronic eosinophilic pneumonia is a rare entity.

**Key Words:** Chronic eosinophilic pneumonia, eosinophilic lung diseases

Turkish Medical Journal 2007, 1:90-95

**E**ozinofilik akciğer hastalıkları, alveoler hava boşlukları ve interstisyel dokuda patolojik olarak çok sayıda eozinofil birikmesi ile karakterize bir grup hastalığı tanımlar.<sup>1</sup>

Eozinofilik akciğer hastalıkları, idiyopatik eozinofilik akciğer hastalıkları ve etyolojisi belli eozinofilik akciğer hastalıkları olarak iki grupta incelenebilir. İlk kez 1969'da Carrington tarafından 9 olgulu bir seri ile tanımlanan kronik eozinofilik pnömoni (KEP), idiyopatik eozinofilik akciğer hastalıkları grubundandır.<sup>2</sup> Nadir görülen bir hastalık olmasından dolayı, literatür bilgileri ile birlikte değerlendirilerek 2 olgu sunuyoruz.

### Olgu Sunumu

**Olgu 1.** Otuz iki yaşında, çiftçilik yapan kadın hastaya, Haziran 2005'te nefes darlığı, öksürük ve göğüs ağrısı yakınmaları ile başvurduğu özel bir hastanede astım bronşiyale tanısı ile medikal tedavi başlanmış. Mayıs 2006'da efor dispnesi, öksürük, az miktarda sarı-yeşil balgam, sternum üzerinde künt ağrı yakınmaları ile hastanemize başvurdu. Özgeçmişinde 12 yaşında geçirdiği pnömoni öyküsü mevcuttu. Allerji tanımlamıyordu. 1-2 adet/gün/1 yıl sigara içme öyküsü mevcuttu. Fizik muayenede TA:120/70 mmHg, nabız:90/dk, vücut ısısı:36.7°C idi. Akciğer muayenesinde nadir ekspiratuvar ronküsler duyuldu. Diğer sistem bulguları normaldi.

Hb:12.4 gr/dL, lökosit:11000, periferik yaymada %37.2 eozinofil, sedimentasyon hızı:30 mm/saat bulundu. Biyokimya normaldi. Ig E :189 (0-100) IU/mL, PPD:12 mm idi. Balgam ARB 5 kez teksifle negatifti. Gaitada parazit kisti ve yumurtası görülmedi. ANCA (-), alfa 1-

**Yazışma Adresi/Correspondence:** Dr. Ayşe GÖZÜ  
Atatürk Göğüs Hastalıkları  
ve Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi  
3. Göğüs Hastalıkları Kliniği, ANKARA  
ayse.gozu@gmail.com

Copyright © 2007 by Türk Tıp Dergisi

antitripsin:2.48 (1.4-3.2), Ig G:1650 (751-1560) idi. Otoimmün belirteçler negatifti.

SFT'de FVC: %70, FEV1: %62, FEV1/FVC: %62, DLCO: %97 bulundu.

Akciğer grafisinde bilateral, periferik nonhomojen infiltrasyonlar izlendi (Resim 1). Yüksek rezolüsyonlu toraks tomografisinde (YRBT) üst loblarda daha belirgin olmak üzere bilateral, ağırlıklı olarak periferik yerleşimli buzlu cam görünümü, eşlik eden interstisyel kalınlaşmalar, yer yer ektazik görünüm ve peribronşial kalınlaşmalar saptandı (Resim 2).

Bronkoskopik bulgular normaldi. Bronş lavajı sitolojisinde artmış eozinofiller, bronş epitel hücreleri ve makrofajlar izlendi. Eldeki veriler ışığında olguda KEP düşünülerek 1 mg/kg/gün prednizolon tedavisi başlandı; SFT ve YRBT kontrollerinde belirgin düzelme saptandı. İdame tedaviye devam edilen hasta halen takibimizde olup nüks yoktur.

**Olgu 2.** Otuz sekiz yaşında kadın hasta, Ağustos 2005'te nefes darlığı, halsizlik, genel vücut ağrısı yakınmaları ile başvurdu. On sekiz yaşında astım bronşiyale tanısı konarak medikal tedavi başlanmıştı. Üç-dört yıldır nefes darlığının az olduğunu, sadece efor sonrası kısa etkili B2 agonist kullanma ihtiyacı duyduğunu ifade ediyordu. Burun akıntısı ve hışırtı, yakınmaları mevcuttu. Sigara kullanmıyordu.

Fizik muayenede TA:110/70 mmHg, na-

bız:72/dk, vücut ısısı:36.7°C, solunum sistemi ve diğer sistem bulguları doğaldı.

Hb:11.7, Hct:34.7, lokosit:8600 (%30 eozinofil), biyokimyasal tetkikler normaldi. Gaitada parazit kist ve yumurtası görülmedi. Kollajen doku belirteçleri negatif bulundu.

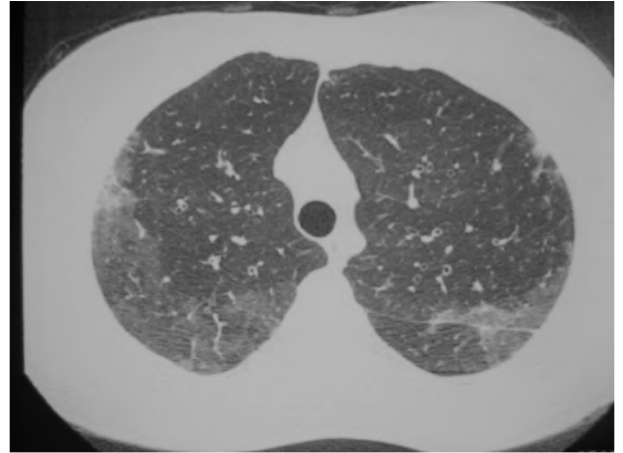
Solunum fonksiyon testlerinde FVC:%72, FEV1:%60, FEV1/FVC:%70. Oda havasında arteriyel kanda pH:7.44, pCO<sub>2</sub>: 29.5mmHg, pO<sub>2</sub>: 62.9mmHg SO<sub>2</sub>: %91.9 bulundu. Total Ig E: 97.7 IU/mL, (0-100), cilt testleri negatifti. KBB konsültasyonunda allerjik rinit olarak değerlendirildi.

Akciğer grafisinde sağ akciğerde daha yoğun olmak üzere bilateral, yaygın non-homojen dansite artışı mevcuttu (Resim 3). Yüksek rezolüsyonlu toraks tomografisinde bilateral akciğer parankiminde, apekslerde daha belirgin olarak izlenen, yer yer birleşme eğiliminde olan yaygın asiner infiltrasyonlar, interlobuler kalınlaşmalar, ve interstisyumda belirginleşmeler saptandı (Resim 4).

Fiberoptik bronkoskopide sağ alt lob bazal segmentlerin girişinde düzgün yüzeyle, mukozadan kabarık bir lezyon izlendi. Önce bronkoalveolar lavaj (BAL) yapıldı; sonra lezyondan biyopsi ve transbronşiyal biyopsiler alındı. BAL'da eozinofillerin sayısı laboratuvar hatası olarak değerlendirilmemiş olup biyopsi materyalinde mononükleer iltihabi hücrelerle infiltrate bronş mu-



**Resim 1.** İlk olgunun PA akciğer grafisi. Akciğer periferinde heterojen dansite artımı.

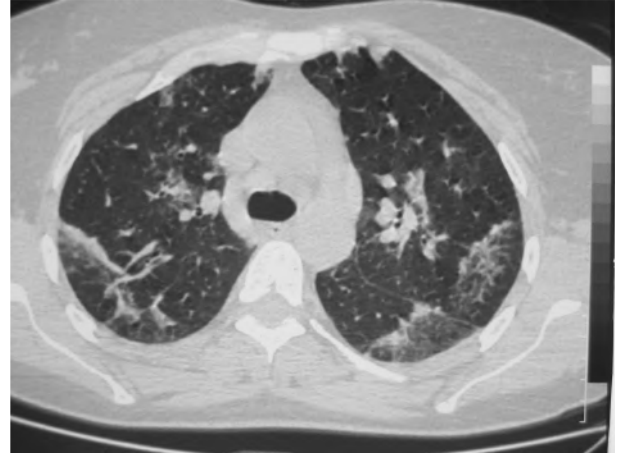


**Resim 2.** İlk olgunun YRBT'si. Periferik bölgelerde buzlu cam görünümü.





**Resim 3.** İkinci olgunun PA akciğer grafisi. Yaygın periferik infiltrasyon. Kalp boyutu normal.



**Resim 4.** İkinci olgunun YRBT'si. Septal kalınlaşmalar ve solda periferik interstisyel infiltrasyon.

kozası, minimal antrakoz pigmenti içeren peribronşiyal parankim dokusu ve eozinofiller içeren küçük bir intraalveoler inflamasyon alanı görüldü.

Kronik eozinofilik pnömoni tanısı konan hastaya 24/08/05 tarihinde 1mg/kg/gün prednisolon tedavisi başlandı. Bir ay sonraki akciğer grafisinde infiltrasyonların gerilediği görüldü. SFT'de düzelme mevcuttu. Oral prednisolon dozu tedrici olarak azaltılarak 6 mg ile idame tedaviye geçildi. 22/06/06 tarihinde dispne yakınması nedeniyle tedaviye inhaler steroid+B<sub>2</sub> agonist kombinasyonu ilave edildi ve Ocak 2007'de tedavi sonlandırıldı.

### Tartışma

Kronik eozinofilik pnömoni, subakut veya kronik solunumsal ve genel semptomlarla seyreden, alveoler ve/veya kan eozinofilisi ile akciğer grafisinde periferik pulmoner infiltrasyonlarla karakterize bir hastalıktır.<sup>3</sup>

Etyolojik faktörler bilinmemektedir ancak bir çalışmada, çevresel patojenlere karşı gelişen lokal immüniteden sorumlu olan defensin adlı antimikrobiyal peptidlerin, KEP'li hastaların BAL sıvısında arttığı gösterilmiş ve inhale ajanların KEP patogenezinde rollerinin olabileceği öne sürülmüştür.<sup>4</sup> Ayrıca, *Aspergillus* infeksiyonu, immün kompleks vaskülit ve bazı romatolojik hastalıklarla birlikteliği bildirilmiştir.<sup>5</sup>

Patogenezinde eozinofillerin rolü olduğu, bu hücrelerin akciğerlerde toplanmasının ve aktivasyonunun eozinofil kaynaklı granule protein, eotaksin, IL-5, monosit kemoatraktan protein 1 ve RANTES gibi mediatörler aracılığı ile olduğu bildirilmiştir.<sup>6,7</sup> Ayrıca, KEP'li hastaların BAL sıvılarında CXC kemokin reseptörü 3 (CXCR3) eksprese eden eozinofillerin ve ligandları olan IP-10 ve Mig konsantrasyonlarının arttığı saptanarak bu ligandların, CXCR3 eksprese eden eozinofillerin akciğerlerde toplanmasını sağladığı ve akciğerlerdeki eozinofilik inflamasyonu düzenledikleri sonucuna varılmıştır.<sup>8</sup> Bir başka çalışmada IL-5'in apoptozu suprese ettiği ve hem BAL'da hem de periferik kanda eozinofillerin yaşam süresini uzattığı gösterilmiştir.<sup>9</sup> Yani, bazı proinflamatuvar sitokinler eozinofil apoptozisini inhibe ederken bazıları da eozinofil kemotaksisine yol açmakta; böylece, alveoler boşluğun eozinofiller tarafından kronik stimülasyonu ortaya çıkmaktadır. Ayrıca, bir çalışmada KEP'li hastaların BAL sıvısında mast hücrelerinden kaynaklanan triptaz seviyesinin arttığı saptanmış olup KEP patogenezinde eozinofillerin yanında mast hücrelerinin de rolünün olabileceği öne sürülmüştür.<sup>10</sup>

KEP'li hastaların çoğunluğu sigara içmemektedir. Bu nedenle sigaranın bilinmeyen bir mekanizma ile KEP oluşumunu engellediği düşünülmektedir.<sup>11</sup> Bildirilen birinci olgunun kısa süreli ve

az miktarda sigara içme öyküsü vardı, diğer hasta ise hiç kullanmamıştı.

Kronik eozinofilik pnömoni, herhangi bir yaşta görülebilmesine rağmen insidans 30-40 yaşları arasında pik yapar. Kadınlar erkeklere göre 2 kat daha fazla etkilenirler. Kadın predominansı, hastalığın 60 yaştan sonra başladığı olgularda daha az belirgindir.<sup>12-14</sup> Bizim her iki olgumuz da 3. dekatta kadın hastalardı.

Hastaların 1/3'ünde atopi, allerjik rinit ve nazal polip ile ilaç allerjisi öyküsü mevcuttur.<sup>7,15</sup> Hastaların %50-62'sinde KEP tanısı konmadan önce astım vardır ve astım tanısı ile KEP tanısı arasında geçen bu süre 3 aydan 348 aya kadar değişebilir.<sup>16</sup> Astım, KEP tanısından sonra da gelişebildiği gibi % 23 hastada hiç gelişmediği bildirilmiştir. Kronik eozinofilik pnömoni tanısı konduğunda astımı olan hastalarda KEP relapsları daha az görülmektedir. Bu da, astım tedavisinde kullanılan inhale kortikosteroidlerin KEP seyrine olumlu etkisi olduğunu düşündürmektedir. Ancak astmatik hastalarda KEP tanısından sonra astımın şiddetinin arttığı ve hastaların 1/3'ünden fazlasında uzun süreli, yüksek doz kortikosteroid kullanılması gerektiği bildirilmektedir.<sup>3</sup> Birinci olguya yaklaşık 1 yıl önce astım bronşiyale tanısı konmuştu. İkinci olguya ise 20 yıl önce astım bronşiyale tanısı konmuştu ve allerjik rinit tanımlıyordu. Her iki hasta da astım açısından stabildi. Tedavileri süresince astım şiddetinde belirgin bir artış saptanmadı.

En sık yakınmalar subfebril ateş, gece terlemesi, kilo kaybı, giderek artan nefes darlığıdır. Öksürük önceleri kurudur, daha sonra mukoid balgam çıkabilir. Çoğunlukla subakut bir seyir gösterse de bazı olgularda ciddi akut solunum yetmezliği nedeniyle mekanik ventilasyon desteği gerekebilir.<sup>17</sup> Bizim hastalarımızda subakut bir seyir mevcuttu.

Kronik eozinofilik pnömonide genellikle ekstrapulmoner tutulum görülmemekle birlikte son yıllarda deri tutulumu,<sup>5</sup> artralji, EKG'de repolarizasyon değişiklikleri, perikardit, karaciğerin eozinofilik tutulumu, mononöritis multipleks, diyare, eozinofilik enterit,<sup>11</sup> kemik iliği tutulumu<sup>18</sup> bildirilmiştir. Bronş ağacında submukozal

eozinofilik bir infiltrasyonun bulunabildiği de gösterilmiştir. Bu nedenle KEP'in, sadece alveolo-interstisyel bir hastalık olmadığı, özellikle obstrüktif patern ve astım saptanan olgularda aynı zamanda bir hava yolu hastalığı olduğu düşünülmektedir.<sup>19</sup>

Kronik eozinofilik pnömoni olgularında sıklıkla orta dereceli bir lökositoz ve %66-90 olguda periferik kan eozinofilisi vardır. Kan eozinofil oranı genellikle %6'nın üzerindedir, hatta %90'ın üzerinde değerleri olan olgular bildirilmiştir. Eozinofilinin olmaması tanıyı dışlamak için yeterli değildir. Normositik anemi ve trombositoz da saptanabilir. Sedimentasyon hızı tipik olarak yüksek seyredir. Yine KEP'li hastaların 1/3'ünde Ig E seviyeleri yüksektir.<sup>15,20</sup> Bu bulgu, nonspesifik olsa da steroid tedavisinin yönlendirilmesinde yol göstericidir.<sup>21</sup> Her iki olgumuzda da %30'un üstünde periferik eozinofili mevcuttu. Birinci olguda Ig E yüksekliği mevcuttu. İkinci olguda ise Ig E üst sınıra yakın olmakla beraber normaldi.

Tanıda önemli kriterlerden biri de bronkoalveoler lavajda (BAL) %25'in üzerinde eozinofil varlığıdır.<sup>15,22</sup> Birinci olgumuza BAL yapılmadı ancak bronş lavajının sitolojik incelemesinde eozinofil sayısının arttığı saptandı. İkinci olguya ise BAL yapıldığı halde laboratuvar hatası olarak eozinofil sayısı değerlendirilemedi.

Solunum fonksiyon testlerinde restriktif solunumsal defekt, CO difüzyonunda azalma ve arterioalveoler gradiyente hafif bir artış vardır. Astmatik komponenti bulunan olgularda aynı zamanda obstrüktif solunum bozukluğu da bulunabilir.<sup>15,20,23</sup> Astım bronşiyalenin eşlik ettiği her iki olguda da orta dereceli obstrüktif patern mevcuttu.

Kronik eozinofilik pnömonide radyolojik bulgular değişkendir. En sık saptanan bulgu subplevral dağılım gösteren non-segmental konsolidasyon alanlarıdır. Bu konsolidasyonlar üst ve orta zonlarda yerleşme eğilimindedir. Olguların %60'ında bu radyolojik görünüm hakimdir.<sup>13</sup> Pulmoner ödemde gözlenen radyolojik görünümün fotografik negatifi en bilinen radyolojik özelliktir, ancak hastaların %25'inde tespit edilebilmektedir.<sup>15</sup> Kaviteasyon ve nodüler lezyonlar çok daha az

görülmür ve atipik görünümüdür.<sup>21</sup> Plevral efüzyon çok nadirdir.<sup>24</sup> Bunların dışında yaygın buzlu cam görünümü, oblik veya vertikal lineer dansiteler, fibrozis<sup>25</sup> ve atelektazi<sup>26</sup> bildirilmiştir. Her iki olgumuzun akciğer grafilerinde bilateral periferik non- homojen infiltrasyonlar ve CT'lerinde üst loblarda daha belirgin buzlu cam görünümüleri ve asiner infiltrasyonlar saptandı.

Radyolojik ayırıcı tanıda, başta tüberküloz ve kriptokok olmak üzere tüm infeksiyöz hastalıklar, sarkoidoz, Löeffler sendromu, deskuamatif interstisyel pnömoni, kronik hipersensitivite pnömonisi ve bronşiolitis obliterans organize pnömoni sayılabilir.<sup>18</sup>

Kronik eozinofilik pnömoninin tanısı, pulmoner veya sistemik bir infeksiyon hastalığının kanıtı yoksa tipik radyolojik, klinik ve laboratuvar bulguları ile konulabilir. Hastalığın histolojik olarak kanıtlanması şart değildir.<sup>23</sup> Tanıyı doğrulamak için nadiren açık akciğer biyopsisi gerekebilir. Transbronşiyal biyopsi genel olarak ayırıcı tanıda yer alan diğer hastalıkları dışlamak amacıyla önerilmekle birlikte olguların %64'ünde tanı koydurucu bulunmuştur.<sup>20,22</sup>

Histopatolojide karakteristik olarak, alveoler hava boşlukları ve interstisyumda belirgin eozinofilik infiltrasyon vardır. Kapiller endotelde fokal ödem, fokal tip 2 epitelyal hiperplazi, proteinöz alveoler eksuda ve alveoler boşlukta multinükleer histiyositler görülebilir.<sup>27</sup> Olguların 1/3'ünde bronşiolitis obliteransın histolojik kanıtları olabilir.<sup>20,21</sup> İlk olguda biyopsi yapılmamış olup 2. olgunun transbronşiyal biyopsisinde eozinofiller içeren küçük bir intraalveoler inflamasyon alanı görülmüştür.

Kortikosteroidler KEP tedavisinin temel taşı oluştururlar. Bu tedavi ile dramatik olarak klinik, radyolojik ve fizyolojik iyileşme olur. Ancak ilaç dozunun azaltılması veya kesilmesi ile relaps gelişmesi %58-80 oranında görülür.<sup>6</sup> Tedaviye 40-60 mg/gün veya 0.3-3.0 mg/kg/gün steroidle başlanır,<sup>19</sup> bu dozda 10-14 gün devam ettikten sonra kontrollü bir şekilde azaltılarak 4-6 haftada kesilir. Bununla birlikte sık relaps olduğundan tedavi süresini uzatmak gerekebilir.<sup>12,19</sup> Hatta olguların

%25'ten fazlasında relapsı engelleyebilen en düşük steroid dozu ile yıllarca, bazen de hayat boyu idame tedavisi gerekebilir.<sup>14,19,20,28</sup> Relapsları önlemek için 1-3 yıl süreyle idame inhaler steroid tedavisi öneren yayınlar vardır. Ayrıca oral steroid dozunu azaltabilmek için tedaviye inhaler steroid eklenmesi de önerilmektedir.<sup>20,22</sup> Relapslar da tedaviye çok iyi cevap verir. Ancak nadiren pulmoner fibrozis ve bal peteği akciğer,<sup>12,14,18,20</sup> lenfoma<sup>29</sup> ve ölüm<sup>2</sup> gelişebilir. Bildirdiğimiz olguların ikisi de steroid tedavisine iyi cevap verdi. Halen birinci olgu idame tedavisi almaktadır, diğer hastanın da idame tedavisi kesilip inhaler steroid+B<sub>2</sub> agonist tedavisi verilmiştir.

#### KAYNAKLAR

1. Ergün P, Biber Ç. Eozinofilik akciğer hastalıkları. Erdoğan Y, Samurkaşoğlu B, editörler. Difüz parankimal akciğer hastalıkları. 1. Baskı. Ankara: Mesut Matbaacılık, 2004. p.225-43.
2. Carrington CB, Addington WW, Golf AM, et al. Chronic eosinophilic pneumonia. N Engl J Med 1969;280:787-98.
3. Marchand E, Etienne-Mastroianni B, Chanes P, et al. Idiopathic chronic eosinophilic pneumonia and asthma: how do they influence each other? Eur Respir J 2003; 22:8-13.
4. Ashitani J, Matsumoto N, Nakazato M. Elevated levels of antimicrobial peptides in bronchoalveolar lavage fluid in patients with chronic eosinophilic pneumonia. Respiration 2007; 74:69-75.
5. Saito T, Mori Y, Meata T, et al. Chronic eosinophilic pneumonia associated with rheumatoid arthritis (Abstract). Nihon Kokyuki Gakkai Zasshi 1999; 37:291-7.
6. Alam M, Burki NK. Chronic eosinophilic pneumonia: a review. South Med J 2007;100:49-53.
7. Tateno H, Nakamura H, Minematsu N, et al. Eotaxin and monocyte chemoattractant protein 1 in chronic eosinophilic pneumonia. Eur Resp J 2001;17:962-8.
8. Katoh S, Fukushima K, Matsumoto N, et al. Accumulation of CXCR3-expressing eosinophils and increased concentration of its ligands (IP10 and Mig) in bronchoalveolar lavage fluid of patients with chronic eosinophilic pneumonia. Int Arc Allergy Immunol 2005; 137:229-35.
9. Saita N, Yamanaka T, Kohrogi H, et al. Apoptotic response of eosinophils in chronic eosinophilic pneumonia. Eur Respir J 2001;17:190-4.
10. Bargagli E, Bigliuzzi C, Leonini A, et al. Tryptase concentrations in bronchoalveolar lavage from patients with chronic eosinophilic pneumonia. Clin Sci (Lond) 2005;108:273-6.
11. Cordier JF. Eosinophilic pneumonias. In:Schwarz MI, King TE, eds. Interstitial lung diseases. 3<sup>rd</sup> ed. BC Decker Inc: London 1998. p.559-95.

12. Samurkaşoğlu B. Eozinofilik Akciğer Hastalıkları.Yeni Tıp Dergisi 1990;7:106-17.
13. Yook Yung K, Kyung Soo L, Dong Chull C, et al. The spectrum of eosinophilic lung disease radiologic findings. J Comput Assist Tomogr 1997;21:920-3.
14. Jederlenic PJ, Sicilian L, Goensler EA. Chronic eosinophilic pneumonia: A report of 19 cases and review of the literature. Medicine 1998;67:154-62.
15. Matsue H, Shimoda T, Fukushima J, et al. Diagnostic problems in chronic eosinophilic pneumonia. J Int Med Res 1997;25:196-201.
16. Luks AM, Altemeier WA. Typical symptoms and atypical radiologic findings in a case of chronic eosinophilic pneumonia. Respir Care 2006;51:764-7.
17. Taşdöğen N, Tekgül S, Demir A, Çelikten E. Kronik eozinofilik pnömoniye bağlı solunum yetmezliği olgusu. Solunum Hastalıkları 2002;13:40-4.
18. Şipit T, Gündoğdu C, Önder K, Başer Y. Kronik eozinofilik pnömoni (Bir vaka nedeniyle). Solunum Hastalıkları 1991;2:69-77.
19. Marchand E, Reynaud-Gaubert M, Lauque D, et al. Idiopathic chronic eosinophilic pneumonia. A clinical follow-up study of 62 cases. Medicine 1998;77:299-312.
20. Rochaster CL. The eosinophilic pneumonias. In: Fishman AP, ed. Pulmonary diseases and disorders. 3<sup>rd</sup> ed. New York: Mc Graw Hill, 1998. p.1133-50.
21. Oflaz H, Erbaycu AE, Gülerçe G ve ark. Kronik eozinofilik pnömoni (1 olgu nedeniyle). Akciğer Arşivi 2000; 2:101-4.
22. Allen JN, Davis WB. Eosinophilic lung diseases. Am J Respir Crit Care Med 1994;150:1423-38.
23. Goetzl EJ, Luce JM. Eosinophilic lung diseases. In: Murray JF, Nadel JA, Mason RJ, Boushey MA, eds. Textbook of Respiratory Medicine. 3<sup>rd</sup> ed. Philadelphia: WB Saunders Company, 2000; 1757-73.
24. Biber Ç, Yılmaz Turay Ü, Ergün P ve ark. Kronik eozinofilik pnömoni: Nadir bir olgu. Solunum Hastalıkları 2003;14:132-7.
25. Şahbaz S, Uçan ES, Sevinç C ve ark. Atipik klinik ve radyolojik seyirli bir kronik eozinofilik pnömoni olgusu. Tüberküloz ve Toraks Dergisi 2004;52:171-4.
26. Büyüksirin M, Polat G, Karadağ Polat S ve ark. Akciğerde kitleyi taklit eden eozinofilik pnömoni: Fosinopril kullanım öyküsü olan bir olgu sunumu. Solunum 2006; 8: 75-9.
27. Yılmaz Turay Ü, Ergün P, Biber Ç ve ark. Allerjik bronkopulmoner aspergillozis ve kronik eozinofilik pnömoni: İki olgu nedeniyle eozinofilik akciğer hastalıkları. Solunum 2002; 4:45-50.
28. Özcan A. Eozinofilik akciğer hastalıkları. Solunum Hastalıkları 1995;6:131-8.
29. Thirucheluum JK, Penfold CN, Akhtor S. Chronic eosinophilic pneumonia associated with T cell lymphoma: Case report. Int J Oral Maxillofac Surg 2002; 31:112-4.

# Osteochondroma: An Unusual Cause of Stenosing Tenosynovitis of Peroneus Longus Tendon Associated With Os Peroneum

OSTEOKONDROM: OS PERONEUMUN EŞLİK ETTİĞİ NADİR STENOZAN PERONEUS LONGUS TENOSİNOVİT

Mahmut UĞURLU, MD,<sup>a</sup> İsmail DEMİRKALE, MD,<sup>b</sup> Murat BOZKURT, MD,<sup>c</sup> Metin DOĞAN, MD.<sup>a</sup> Nihat TOSUN, MD<sup>d</sup>

<sup>a</sup>4<sup>th</sup> Orthopaedics and Traumatology Clinic, <sup>d</sup>1<sup>st</sup> Orthopaedics and Traumatology Clinic, Atatürk Research and Education Hospital, TR-06800

<sup>c</sup>Siirt State Hospital, Orthopaedics Clinic, TR-6100, SİİRT

<sup>b</sup>3<sup>rd</sup> Orthopaedics and Traumatology Clinic, Diskapi Yıldırım Beyazid Research and Education Hospital, TR-06100, ANKARA, TURKEY

## Abstract

There are few reports interested on osteochondromas associated with stenosing tenosynovitis of peroneal tendons in the literature. Peroneal tendon problems associated with sesamoid bone called os peroneum are one of the causes of the lateral ankle pain. We report a young girl complaining from lateral foot pain who had tenosynovitis of the peroneal tendons due to osteochondroma of the peroneal tubercle associated with bilateral os peroneum

**Key Words:** Os peroneum, osteochondroma, tenosynovitis

## Özet

Peroneal tüberkülün osteokondromunun eşlik ettiği peroneal tendonların tenosinoviti ile ilgili az sayıda literatür mevcuttur. Peroneal tendon patolojileri ile birlikte sesamoid bir kemik olan os perineum lateral ayak ağrısına yol açabilmektedir. Lateral ayak ağrısı bulunan genç kız hastada bilateral os perineum ile birlikte tibial tüberkül osteokondromuna bağlı tenosinovit olgusu sunulmuştur.

**Anahtar Kelimeler:** Os peroneum, osteokondrom, tenosinovit

Turkish Medical Journal 2007, 1:96-99

Osteochondroma is the most common benign bone and cartilage tumor which is usually congenital and treatment of them is mostly observation.<sup>1</sup> Problems concerning the peroneus longus tendon frequently due to tenosynovitis or subluxation of the tendon.<sup>2-4</sup> Configuration and size of the peroneal tubercle is also important in peroneus tendon pathologies.<sup>5</sup> Peroneal tubercle osteochondromas can cause stenosing tenosynovitis and lateral sided ankle pain.<sup>6</sup> Os peroneum associated with tendon pathologies may also be a cause of lateral ankle pain.<sup>7</sup>

This is the reported first case that exhibiting bilateral stenosing tenosynovitis associated with osteochondroma of calcaneus in a young girl with bilateral os peroneums.

## Case Report

A twenty-three years old girl who was complaining about bilateral foot pain was admitted to our hospital whose occupation is receptionist. This problem was first occurred 5 weeks ago on the left side. Because of refraining the problematic side she had overused the healthy side and for this RE- Thereupon pain was occurred bilaterally and prevented her duty.

Her main complaint was lateral foot pain increasing day by day especially during gait. The protuberances over the peroneal tubercles were

**Yazışma Adresi/Correspondence:** Dr. Mahmut UĞURLU, MD  
Atatürk Training and Research Hospital  
4<sup>th</sup> Orthopaedics and Traumatology Clinic, ANKARA  
drugurlu@yahoo.com

Copyright © 2007 by Türk Tıp Dergisi

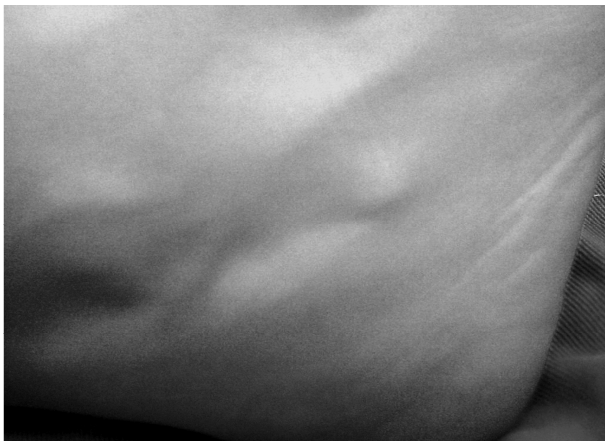
told to be grown up (Figure 1a,1b). The patient walked on the medial side of the foot because of pain. Although there was no history of trauma the patient had repetitive bilateral ankle sprains.

The prominences over the peroneal tubercles were painful and there were minimal tenderness by palpation. Although the strength test of peroneal muscles revealed normal findings; both subtalar and tibiotalar joint movements were restricted. The inversion manipulation of the tibiotalar joint increased the pain.

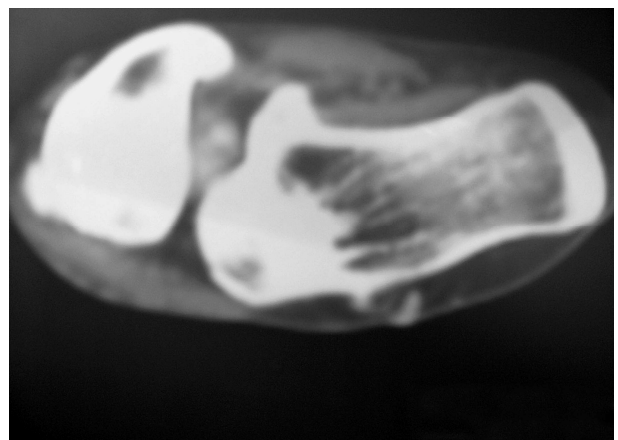
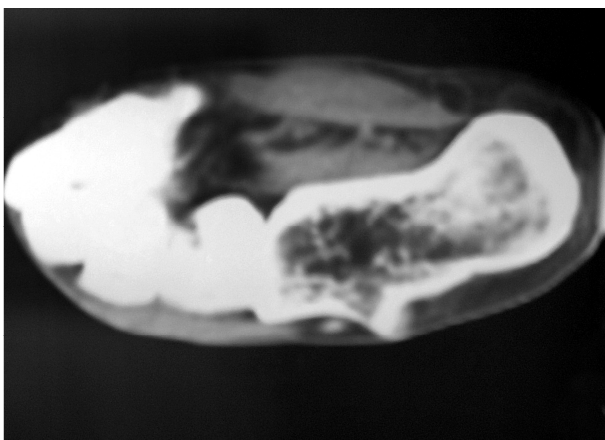
Both plain radiographs and computerized tomography demonstrated marked hypertrophy of the peroneal tubercle (Figure 2a, 2b). A diagnosis

of stenosing tenosynovitis of peroneal tendon associated with os peroneum and calcaneal osteochondroma was stated.

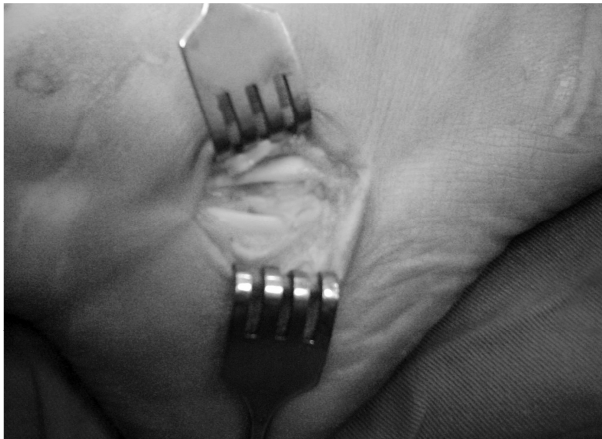
A surgical resection under spinal anesthesia was performed. Using an incision over the prominence the sheath of the peroneus longus tendon was exposed. The cartilaginous bony mass was exposed. The cartilaginous bony mass existed behind the sheath moreover enveloping it (Figure 3). The peroneus brevis tendon was intact and there was no evidence of peroneal tendon subluxation. The sheath of peroneus longus tendon was hypertrophied. With a little piece of sheath the mass was resected along with a piece of sheath by an osteo-



**Figure 1a, 1b.** The protuberances over the peroneal tubercles.



**Figure 2a, 2b.** CT images of protuberant peroneal tubercle.



**Figure 3.** Intraoperative image of cartilaginous bony mass.



**Figure 4.** Excision material.

tome (Figure 4). Afterwards the sheath was sutured to the calcaneus primarily. The resected material was sent to the pathology laboratory for further examination. The pathologic diagnosis was notified as Stage I osteochondroma of calcaneus without malignant degeneration.

### Discussion

Osteochondroma is the most common benign bone and cartilage tumor which is usually congenital and treatment of them is mostly follow up. It is a cartilage-capped bony projection on the external surface of a bone.<sup>1</sup> Because of trauma or perichondrial ring deficiency or an idiopathic cause a metaplastic cartilage is pretend to extend from the bone surface and form osteochondromas. Although fewer than 1% malignant degeneration into secondary chondrosarcoma these cases have to be closely followed. The cartilage of the cap must be entirely excised to prevent the recurrence.<sup>8</sup> Surgical excision is effective.<sup>9</sup>

The peroneus longus muscle originates from the head of the fibula and the lateral condyle of the tibia. After passing inferior to the peroneal tubercle at the level of calcaneo-cuboid joint it turns to the direction of cuboid and inserts into the lateral aspect of the first metatarsal and medial cuneiform. The tendon averts the foot and plantar flexes the ankle. As far as to the distal tip of the fibula the peroneal tendons share the common sheath. Prob-

lems concerning the peroneus longus tendon frequently due to tenosynovitis or subluxation of the tendons

Even if the cause of stenosing tenosynovitis in this case was calcaneal osteochondroma, bilateral os peroneum was also diagnosed. Os peroneum is a sesamoid bone which is seen within the tendon of peroneus longus muscle. It is commonly partite. Fracture or displacement after this tendon rupture may be seen. Os peroneum fragment separation of 6 mm or more suggests os peroneum fracture and associated full-thickness peroneus longus tendon tear.<sup>10</sup>

Hypertrophy of the tubercle can cause stenosing tenosynovitis and impingement of peroneal tendons.<sup>2,3,4,7,11</sup> Configuration and size of the peroneal tubercle is also important in peroneus tendon pathologies and can be classified.<sup>5</sup>

There are few reports interested on osteochondromas associated with stenosing tenosynovitis of peroneal tendons in the literature.<sup>6</sup> This is the first report that is exhibiting bilateral stenosing tenosynovitis associated with osteochondroma of calcaneus in a young girl with bilateral os peroneums.

The cause of stenosing tenosynovitis was entrapment of both sheath and tendon of peroneus longus because of underlying an osteochondroma. This sesamoid was found adjacent to the tumor that rousing the tenosynovitis caused by the osteochon-

droma. The symptoms were recovered after the operation.

Peroneal tendon problems associated with sesamoid bone called os peroneum are one of the causes of the lateral ankle pain. This clinical problem can be evaluated like medial ankle pain associated posterior tibial tendon problems related to os naviculare externa. Expanded clinical and anatomical studies of the peroneal tendon and bone of the lateral ankle will be enlightening for different causes of the chronic lateral ankle pain

### REFERENCES

1. Nakanishi H, Araki N, Mukai K, Ohno H, Matsui Y, Hosva T. Soft tissue osteochondroma in the calcaneal pad: A case report. *J Foot Ankle Surg* 2001;40:396-400.
2. Bruce WD, Christofersen MR, Phillips DL. Stenosing tenosynovitis and impingement of the peroneal tendons associated with hypertrophy of the peroneal tubercle *Foot Ankle Int* 1999;20:464-7.
3. Taki K, Yamazaki S, Majima T, Ohura H, Minami A. Bilateral stenosing tenosynovitis of the peroneus longus tendon associated with hypertrophied peroneal tubercle in a junior soccer player: A case report. *Foot Ankle Int* 2007;28:129-32.
4. Trevino S, Gould N, Korson R. Surgical treatment of stenosing tenosynovitis at the ankle. *Foot Ankle*, 1981;2:37-45.
5. Hyer CF, Dawson JM, Philbin TM, Berlet GC, Lee TH: The peroneal tubercle: Description, classification, and relevance to peroneus longus tendon pathology. *Foot Ankle Int* 2005;26:947-50.
6. Martin MA, Garcia L, Hijazi H, Sanchez MM. Osteochondroma of the peroneal tubercle A report of two cases. *Int orthop* 1995;19:405-7.
7. Pierson JL, Inglis AE. Stenosing tenosynovitis of the peroneus longus tendon associated with hypertrophy of the peroneal tubercle and an os peroneum. *J Bone Joint Surg*, 1992;74-A:440-2.
8. Porter DE, Simpson AM. The neoplastic pathogenesis of solitary and multiple osteochondromas. *J Pathol* 1999;188:119-25.
9. Bates DL, Osborne WM. Post-traumatic osteochondroma of the calcaneus. *J Am Podiatr Med Assoc* 1990;80:606-7.
10. Brigido MK, Fessell DP, Jacobson JA, Widman, DS, Craig JG, Jamadar JG, van Holsbeeck MT. Radiography and US of Os Peroneum Fractures and Associated Peroneal Tendon Injuries: Initial Experience. *Radiology* 2005;237:235-41.
11. Burman M. Stenosing tendovaginitis of the foot and ankle; studies with special reference to the stenosing tendovaginitis of the peroneal tendons of the peroneal tubercle. *AMA Arch Surg* 1953;67:686-98.



# Post Menopozal Over Torsiyonu Olgu Sunumu

## A CASE REPORT: POSTMENOPAUSAL OVARIAN TORSION

Dr. Mustafa UZUN,<sup>a</sup> Dr. Saygın MİCOZKADIOĞLU,<sup>a</sup> Dr. Nazife MİCOZKADIOĞLU,<sup>a</sup>  
Dr. Ayşegül ÇİNKAYA,<sup>a</sup> Dr. Özge ÖZTÜRK,<sup>a</sup> Dr. A. Filiz AVŞAR<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Kadın Hastalıkları ve Doğum Hastalıkları Kliniği, Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, ANKARA

### Özet

Adneksiyel torsiyon nadir görülen jinekolojik acil durumlardan biridir. Akut alt abdominal ağrı varlığında mutlaka göz önünde bulundurulmalıdır. Kliniğimize abdominal alt kadran ağrısı ile başvuran 78 yaşındaki postmenopozal hastanın yapılan muayene ve ultrasonografik değerlendirmesinde sol adneksiyel alanda solid kitle saptandı. Over malignitesi ön tanısı ile opere edilen olguda sol over ve tubayı içine alan adneksiyel torsiyon saptanması üzerine hastaya postmenopozal dönemde olduğu için total abdominal histerektomi ve bilateral salpingooferektomi uygulandı.

**Anahtar Kelimeler:** Adneks, torsiyon, postmenopoz

**Turkish Medical Journal 2007, 1:41-43**

### Abstract

Adnexal torsion is a rarely seen gynecologic emergency condition. It should always be considered in existence of acute lower abdominal pain. A 78 year old postmenopausal woman with lower acute abdominal pain was admitted to our hospital's emergency service. After physical examination and ultrasound assessment a solid mass in the left adnexal area was determined. The patient prediagnosed as ovarian malignancy and operated. Intraoperatively adnexal torsion including ovary and fallopian tube was detected. Because the patient was a postmenopausal woman total abdominal hysterectomy and bilateral salpingooferectomy was performed.

**Key Words:** Adnexa uteri, torsion, postmenopause

**A**dneksiyel torsiyon; overin ve/veya tubanın kendi etrafında dönmesi sonucu ortaya çıkan klinik durumdur. Over ve/veya tubanın nekrozuna, peritonite ve şoka kadar gidebilen bir klinik tabloya neden olabilir. Akut karın sebepleri içinde yer almakla birlikte nadir olarak görülür. Jinekolojik acillerin %2.7'sini adneksiyel torsiyon oluşturmaktadır.<sup>1</sup> Adneksiyel torsiyon en sık üreme çağıında ve gebelikte rastlanmakla birlikte çocukluk, adölesan ve postmenopozal dönemde de görülmektedir.<sup>2</sup> Koonings PP ve Grimes DA postmenopozal dönemdeki 301 over tümörü olgusundan %6'sında adneksiyel torsiyon bildirmişlerdir.<sup>3</sup>

Klinik semptomları ve laboratuvar bulguları spesifik olmayan<sup>4</sup> bu acil jinekolojik durumun doğru

teşhis oranının düşüklüğü ve postmenopozal kadın sayısının giderek artması nedeniyle 78 yaşında akut batın şüphesi ile gelen ve torsiyone over kitlesi tespit edilen bir vaka sunulmuş ve tartışılmıştır.

### Olgu Sunumu

78 yaşında 35 yıldır menopozda olan hasta H.Ç. Ankara Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, acil servisine başvurduğunda, yaklaşık bir haftadır aralıklı ve şiddeti gittikçe artan ağrı şikayeti mevcuttu. Hastanın özgeçmişinde appendektomi, hipertansiyon ve hiperlipidemi saptandı.

Yapılan fizik muayenesinde özellikle sol adneksiyel bölgede belirgin olmak üzere batında yaygın hassasiyet saptandı. Defans ve rebound yoktu. Jinekolojik muayenede sol over kaynaklı olduğu düşünülen yaklaşık 15x10 cm boyutlarında uterusun net ayrılamayan fikse kitle tespit edildi.

Ultrasonografik (USG) değerlendirmede sol adneksiyel lojdan batın orta hattında mesane üzerine uzanım gösteren 155x120 mm boyutlarında, içinde

**Yazışma Adresi/Correspondence:** Dr. Mustafa UZUN  
Ankara Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi  
Göğüs Hastalıkları Kliniği, ANKARA

Copyright © 2007 by Türk Tıp Dergisi

Turkish Medical Journal 2007, 1

41

yaklaşık 142x114 mm boyutunda septalı kistik komponentleri olan solid kitle lezyonu ve batında 34 mm'lik serbest sıvı tesbit edilmesi üzerine over malignitesi ön tanısı ile hastaneye yatırıldı.

Bilgisayarlı tomografik inceleme sonuçları da ultrasonografik sonuçları destekler biçimde raporlandı.

Laboratuvar bulgularında tam kan sayımı ve biyokimyasal ölçümler normal sınırlar içinde idi. Tümör belirteçlerinden; CA 125: yüksek (45.4 U/ml) olup diğerleri normal olarak değerlendirildi.

Hasta over tümörü ön tanısı ile laparotomiye alındı. Ameliyat esnasında yapılan batın içi gözlemede; uterus, sağ over ve tuba atrofik görünümde idi. Sol over ve tuba birlikte kendi etrafında üç defa torsiyone olmuş ve 15x20 cm boyutlarında nekrotik görünümlü bir kitle oluşturmuş şekilde idi. Ovaryel arterde trombus mevcuttu. Kitle detorsiyone edilmeden eksize edildi. Operasyon sırasında alınan batın içi serbest sıvının sitolojik ve kitlenin histopatolojik incelemesi benign olarak rapor edildi. Hastanın postmenopozal dönemde olması ve kitlenin şiddetli iskemiye bağlı nekrotik görünümü nedeniyle Total Abdominal Histerektomi-Bilateral Salpingo-ooferektomi uygulandı. Hasta operasyon sonrası 5.günde taburcu edildi. Histopatolojik inceleme sonucu overyel fibroma olarak raporlandı.

### Tartışma

Adneksiyel Torsiyon adneksin kendi vasküler eksenini etrafında tam ya da kısmi olarak dönmesidir. Bunun sonucunda oluşan venöz ve lenfatik tıkanıklık overyel parankimin masif konjesyonu ve hemorajik infarktı ile sonuçlanır.

Ardından oluşan arteriyel tıkanma ise gangren ve hemorajik nekroza neden olur.<sup>5</sup> Primer olarak patolojik adneksler torsiyone olur.<sup>1</sup> Torsiyonun sebebi olarak overin boyut veya ağırlığındaki değişiklikler, tubalardaki anatomik bozukluklar veya konjenital malformasyonlu tubaların varlığı sayılabilir.<sup>6</sup>

Çoğunlukla üreme çağındaki kadınlarda görülürse de prepubertal dönemde ve postmenopozal dönemde de ortaya çıkabilir. Postmenopozal dönemde görülme oranı %8.8 bulunmuştur.<sup>7</sup>

Postmenopozal dönemdeki kadın sayısının giderek artması ve bu patolojinin doğru teşhis oranının düşüklüğü (%18-37) konuyu önemli hale getirebilir.<sup>1,8</sup> Bizim olgumuzda over malignitesi ön tanısı ile operasyona alınmıştır.

Klinik ve laboratuvar bulguları spesifik değildir.<sup>4</sup> Torsiyonun tam olması ya da kendiliğinden detorsiyon göstermesine göre semptomlar değişkendir. En önemli klinik bulgusu ani başlayan, keskin veya kolik tarzında, aralıklı ya da giderek artış gösteren ağrıdır. Bu bulguya bulantı, kusma ve abdominal kitle eşlik edilebilir. Bulantı kusmaya %78 olguda rastlanırken klinik olarak tesbit edilen kitle varlığı %82 oranında gözlenmiştir.<sup>9</sup>

Torsiyon vakalarının yaklaşık yarısında overyel neoplaziler tesbit edilir.<sup>1</sup> Adneksiyel torsiyon sıklıkla benign patolojilere çok nadiren de düşük malignite gösteren tümörlere eşlik eder. Bu oran bir çalışmada %2 bulunmuştur.<sup>1</sup> Adneksiyel torsiyonda en sık tesbit edilen neoplazi dermoid kist olarak gösterilmiştir.<sup>1</sup>

Torsiyone olan olguların patoloji raporlarına bakıldığında boyutlarının 4-27 cm arasında, %60'ının sağda lokalize olduğu ve bilateral eş zamanlı torsiyon gözlenmediği belirtilmiştir.<sup>7</sup> Bizim olgumuz da ise 15x20 cm çapında ancak literatürün aksine solda lokalize idi. En sık patolojik tanı foliküler ya da korpus luteum içeren fonksiyonel kistler olup %40 oranında gözlenmiştir.<sup>7</sup> Diğer bir çalışmada ise tekoma, fibroma ve peritubal kistler postmenopozal over torsiyonunda tespit edilen patolojiler olarak bildirilmiştir.<sup>3</sup> Müsinöz kistadenom sık görülmemiştir.<sup>3</sup> Literatür ile uyumlu olarak bizim olgumuzdaki histopatolojik tanı da fibroma olarak raporlanmıştır. Malignite olgularının adneksiyel torsiyonla birlikte gözlenme oranı ise %2-9 olarak bildirilmiştir.<sup>7</sup> Adneksiyel torsiyondaki bu düşük malignite oranının sebebi olarak, malign durumlarda adnekslerde oluşan adezyon formasyonu ve tümör büyüklüğü gösterilmiştir.<sup>3</sup>

Renkli Doppler USG'de akımın yokluğu torsiyonu gösterir. Akımın olması ise torsiyon olmadığı anlamına gelmez. Bu durum özellikle venöz akımın bozulduğu ama arteriyel akımın bozulmadığı durumlarda klinisyenin karşısına çıkar.<sup>10</sup>

Bizim olgumuzun oldukça ileri yaşta olması dikkat çeken özelliği idi. Bu dönemde maligniteler, primer düşünülmesi gereken patolojiler olmasına rağmen nadiren torsiyonun da olabileceğini bize gösterdi. Hastanın ağrısının belirgin olarak giderek artması hastaların vakit geçirmeden opere edilmesinin gerekli olduğuna işaret etmektedir. Bizim vak'amızda operasyon esnasında overyel arter ligasyonu yapılırken içinden trombüs çıkması olayın geç teşhis konulduğu takdirde ciddi embolik ataklar ile de seyredebileceğini göstermesi açısından önemli idi.

Tedavi, hastanın yaşına fertilité isteğine ve overler ve/veya tubanın iskemik hasarlanma durumuna göre yapılmalıdır. Basit detorsiyon ve fiksasyon yeterli tedavi sağlamaktadır. Postmenopozal dönemde genellikle histerektomi ve bilateral salpingo-ooferektomi ve hatta apendektomi uygun tedaviyi oluşturur.<sup>11</sup> Biz de olgumuzda postmenopozal dönemde olması nedeniyle total abdominal histerektomi ve bilateral salpingo-ooferektomi uyguladık.

Klinik semptomları ve laboratuvar bulguları spesifik olmayan acil jinekolojik bir durum olan Adneksiyel torsiyonun; sıklıkla reproduktif yaşta görülmesine rağmen, postmenopozal dönemdeki

kadınlarda da ayırıcı tanıda düşünülmesi erken tanı ve tedavi için önemlidir.

#### KAYNAKLAR

1. Hibbart LT. Adnexal torsion. Am J Obstet Gynecol 1985; 152:456-61.
2. Houry D, Abbott JT. Ovarian torsion: A fifteen-year review. Ann Emerg Med 2001;38:156-9.
3. Konings PP, Grimes DA. Adnexal torsion in postmenopausal women. Obstet Gynecol 1989;73:11-2.
4. Oelsner G, Shashar D. Adnexal torsion. Clin Obstet Gynecol 2006;49:459-63.
5. Graif M, Itzehak Y. Sonographic evaluation of ovarian torsion in childhood and adolescence. AJR 1988;150: 647-9.
6. Shih S, Vetto JT, Berek JS, Heaps JM, Hiatt JR. Adnexal torsion; An unusual cause of abdominal pain in postmenopausal women. Am Surg 1991;57:327-9.
7. Lee CH, Raman S, Sivanesaratnam V. Torsion of ovarian tumors; a clinicopathological study. Int J Gynecol Obstet 1989;28:21-5.
8. Lomano JM, Trelford JD. Torsion of the uterine adnexa causing an acute abdomen. Obstet Gynecol 1970;35: 221-5.
9. Kruger E, Heler DS. Adnexal torsion: A clinicopathologic review of 31 cases. J Reprod Med 1999;44:71-5.
10. Lee EJ, Kwan JC, Joo HJ, et al. Diagnosis of ovarian torsion with color doppler sonography depiction of twisted vascular pedicle. J Ultrasound Med 1998;17:83-9.
11. Burnet LS. Gynecologic causes of the acute abdomen. Surg Clin North Am 1988;68:385-98.

# Eş Zamanlı Primer Akciğer, Böbrek ve Mesane Tümörleri Olan Bir Olgu

## A CASE WITH SYNCHRONOUS PRIMARY PULMONARY, RENAL AND URINARY BLADDER TUMORS

Dr. Ayşegül KARALELEZLİ,<sup>a</sup> Dr. Ayşegül EYLEN,<sup>a</sup> Dr. Mükremin ER,<sup>a</sup> Dr. Selda KAYA,<sup>a</sup>  
Dr. H. Canan HASANOĞLU,<sup>a</sup> Dr. M. Derya BALBAY,<sup>b</sup> Dr. Serkan ALTINOVA<sup>b</sup>

<sup>a</sup>Göğüs Hastalıkları Kliniği, <sup>b</sup>1. Üroloji Kliniği, Ankara Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, ANKARA

### Özet

Bir hastada farklı organlarda eş zamanlı birden fazla tümöre rastlanması nadir bir durumdur. Primer üç tümör saptanan 61 yaşındaki hastaya transizyonel hücreli mesane tümörü, böbrekte adenokarsinom ve akciğerde küçük hücreli akciğer kanseri tanıları konuldu.

Birden fazla organda görülen tümöral oluşumlarda metastaz olma ihtimalinin yanı sıra ikinci veya üçüncü primer tümör olasılıklarını da düşünmek ve bu yönde tanısal girişimleri yapmak, hastanın tedavi şekli ve prognozu açısından büyük önem taşımaktadır.

**Anahtar Kelimeler:** Senkron tümör, akciğer kanseri, mesane kanseri, böbrek kanseri

### Abstract

Synchronous occurrence of different solid tissue tumors is a rare condition. We present a 61 years old male patient who had renal cell carcinoma, transitional cell cancer of the bladder and small cell carcinoma of the lung at the same time. It is essential to consider about a secondary or tertiary tumors as well as a metastatic tumor when a patient had tumor in different organs. Diagnosis of these tumors is very important for the therapy and prognosis of the patient.

**Key Words:** Synchronous neoplasms, lung carcinoma, renal cancer, bladder cancer

Turkish Medical Journal 2007, 1:103-106

**B**ir hastada aynı anda aynı organda saptanan iki farklı tümöre veya aynı anda iki farklı organda saptanan primer tümörlere senkron tümörler denir. İkinci tümör birinciyi takiben 12 ay veya daha uzun bir sürede ortaya çıkarsa buna metakron tümörler denir.<sup>1</sup> Bir hastada farklı organlarda üç ayrı primer tümörle karşılaşılması nadir görülen bir durumdur. Bu nedenle aynı zamanda böbrek, mesane ve akciğerinde primer tümörleri olan olgu sunuldu.

### Olgu

Hematüri ve sol yan ağrısı şikayetleri ile başvurduğu üroloji bölümünde yapılan tetkikler sıra-

sında abdominal ultrasonografide sol böbrekte ve mesanede solid kitle saptanan 61 yaşındaki erkek hastaya, transüretal mesane tümörü rezeksiyonu ve sol radikal nefroureterektomi uygulanarak transizyonel hücreli mesane kanseri ve sol böbrekte adenokarsinom tanıları kondu. Operasyonun ardından 6 hafta süresince mesane kanserinin bir tedavi yöntemi olan intrakaviter BCG tedavisi alan hasta, posteroanterior akciğer grafisinde sağ alt zonda görülen lezyon nedeniyle danışıldığı Göğüs Hastalıkları Kliniği'nce servise yatırıldı (Resim 1).

Özgeçmişinde 20 paket yıl sigara içme öyküsü olan hastanın fizik muayenesinde dinlemekle her iki akciğerde solunum sesleri yaygın olarak azalmıştı. Hastanın yaklaşık 4 aydır sırtında ve operasyondan sonra da kuyruk sokumunda ağrı yakınmaları vardı. Biyokimya ve hemogram değerleri normal olan hastanın eritrosit sedimentasyon hızı >140 mm/saat ve

**Yazışma Adresi/Correspondence:** Dr. Ayşegül KARALELEZLİ  
Ankara Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi  
Göğüs Hastalıkları Kliniği, ANKARA  
aysegulkaralezli@myynet.com

Copyright © 2007 by Türk Tıp Dergisi



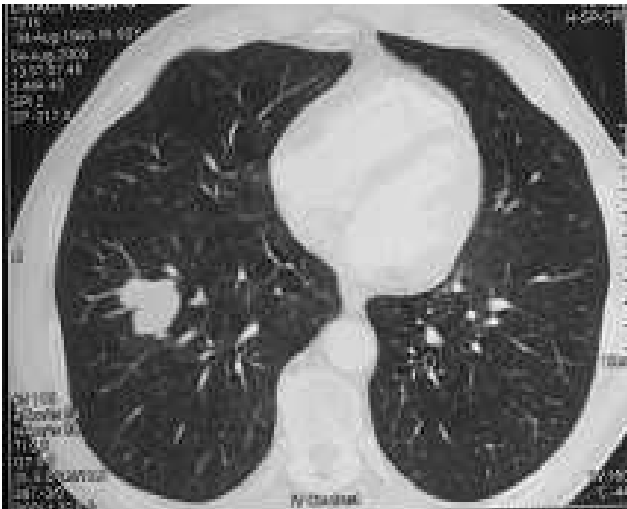
**Resim 1.** Akciğer grafisinde sağ alt zonda kitle görünümü.

kreatinin klirensi 35 ml/dk idi. Toraks bilgisayarlı tomografisinde sağ akciğer alt lob anterior segmentte lobülasyon gösteren 2 x 2 cm boyutunda kitle saptandı (Resim 2,3).

Yapılan bronkoskopide endobronşial lezyona rastlanmadı. Alınan lavaj sonucu benign sitolojik bulgular olarak geldi. Daha sonra hastaya transtorasik kesici iğne biyopsisi yapıldı. Biyopsi sonucu küçük hücreli indifferansiyel akciğer kanseri olarak rapor edildi. Yapılan taramalarda be-

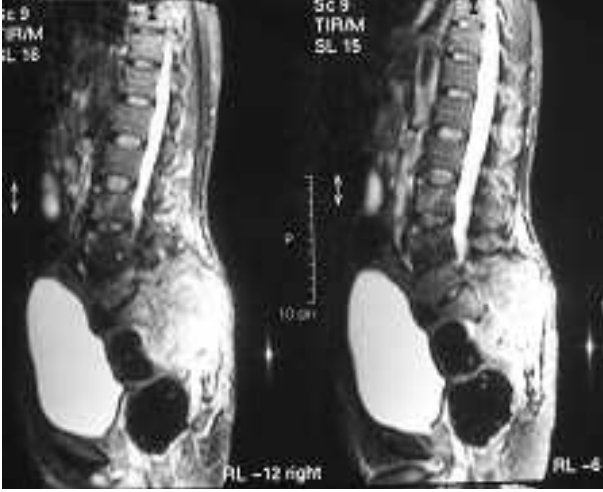
yin manyetik rezonans görüntüleme (MRG)'si normaldi. Abdominal USG'de sağ nefrolitiazis, kemik sintigrafisinde sternum sol 1/3 alt kesiminde metastaz şüphesi uyandıran hipoaktif (osteolitik) alan saptandı. Sol ikinci kaburga posteriorunda orta koltukaltı çizgisine yakın artmış fokal osteoblastik radyoaktivite tutulumu da "şüpheli metastaz?" olarak değerlendirildi. Hastaya, küçük hücreli akciğer kanseri tanısı nedeniyle 6 kür Etoposid+Karboplatin kemoterapisi (KT) uygulandı. Sakrum bölgesindeki ağrısının geçmemesi üzerine 3. kür kemoterapiden sonra 2. kez yapılan kemik sintigrafisinde ilk sintigrafiye ek olarak sakrumda ve komşu ileumda fokal artmış tutulum metastaz olarak yorumlandı. KT sırasında sakrum bölgesinde yumuşak doku kitlesi gelişti. Hastaya lumbosakral MRG çektirildi. MRG'de S<sub>1</sub>, S<sub>2</sub> vertebra korpuslarının sağ yarısı ve posterior kesimlerini ve S<sub>3</sub>, S<sub>4</sub>, S<sub>5</sub> vertebraların korpuslarının tamamına yakınını tutan 7.5 x 7 x 6.5 cm boyutlarında kitle izlendi (Resim 4).

Akciğer kanseri için uygulanan kemoterapiye sakrum bölgesindeki lezyonun cevap vermemesi, diğer malignitelerden buraya metastaz olabileceğini düşündürdü. Sakrum bölgesinden alınan biyopsi sonucu adenokarsinom (renal hücreli kanser metastazı) olarak raporlandı. Tanı, biyopsi mater-



**Resim 2,3.** Toraks BT'de parankim ve mediasten penceresinde kitlenin görünümü.





**Resim 4.** Sakral bölgede gelişen 7,5x7x6,5 cm boyutundaki yumuşak doku kitlesinin MRG'de görünümü.

yalinin immunhistokimyasal boyamasıyla konuldu. Radyasyon Onkolojisine danışılan hastanın sakrum bölgesine palyatif amaçlı bir kür 800cGy radyoterapi (RT) uygulandı. Mayıs 2005'de tanısı konulan hasta yaklaşık 2 yıldır takipte olup sakrum bölgesindeki ağrı haricinde bir yakınması yoktur.

### Tartışma

Üç ayrı organda, üç ayrı primer malign tümörün görülmesi nadir karşılaşılan bir durumdur. Multipl primer kanserli hastalarda değişik tümörler saptanmıştır. Baş-boyun bölgesi, ürogenital sistem, solunum ve sindirim sistemleri tümörlerin en sık görüldüğü bölgelerdir.<sup>2</sup> Genitoüriner sistem malignitesi olan 392 olguluk bir seride, olguların %10,6'sında multiple malign tümör ve bu olguların %12'sinde akciğer kanseri saptanmıştır.<sup>3</sup> Bizim olgumuzda da iki tane genitoüriner tümör mevcut olup, üçüncü olarak akciğerinde küçük hücreli kanser saptandı. Kurt ve ark.nın bir olgusunda eş zamanlı dört primer tümörü olan (in-situ ve fokal invaziv yassı epitel hücreli dudak kanseri, yassı epitel hücreli akciğer kanseri, hepatosellüler kanser ve transizyonel hücreli mesane kanseri) bir olgu sunulmuştur.<sup>2</sup> Vardar ve ark. retroperitoneal leiomyosarkom, sigmoid kolon ve renal hücreli karsinomdan oluşan senkron üç primer tümürlü bir

olguyu sunmuşlardır.<sup>4</sup>

Bunun yanısıra eş zamanlı iki ayrı primer tümörü olan birçok olgu sunulmuştur.<sup>5-7</sup> Senkron tümörler farklı organlarda olabileceği gibi aynı organda da olabilmektedir. Akciğerde eş zamanlı birden fazla tümör saptanabilmektedir. Primer akciğer kanseri olan bir olguda görülen ek nodül metastaz olabileceği gibi ikinci primer akciğer kanseri de olabilir. Asıl sorun, senkron akciğer kanseri ile metastatik nodül ayırımının yapılmasıdır. Ek nodül görüldüğü zaman histolojik tanıyla kesinleştirilmeden satellit nodül olarak değerlendirilmemelidir. Çünkü bu olgularda uygun durumlarda en iyi tedavi seçeneği cerrahidir.<sup>8,9</sup> Bir çalışmada evre I-IIIa küçük hücreli dışı akciğer kanserli olguların %16'sında saptanan nodüllerin %86'sının iyi huylu olduğu gösterilmiştir.<sup>10</sup>

Multipl primer kanserli olguları, multipl olmayan olgularla karşılaştığımızda tedavileri daha zor ve prognozları daha kötüdür. Multipl primer kanserler eğer inoperabl değilse tedavi seçimi rezeksiyon olmalıdır. Bizim olgumuza genitoüriner sistem tümörleri için operasyon uygulandı. Ancak akciğer kanseri için kemoterapi verildi. Daha sonra sakrumunda saptanan adenokarsinom metastazı ağrı nedeniyle hastanın performansını bozmaktaydı. Hastanın iki yıldır bunun dışında bir yakınması yoktu.

Multipl primer kanserlerin saptanmasında, geliştirilen tanı yöntemlerinin de katkısıyla, son yıllarda artış beklenmelidir. Sonuç olarak eş zamanlı primer tümörlerin tanısı için klinisyenlerin daha duyarlı olması gerekmektedir. Birden fazla organda tümör varlığı gösterilmişse metastaz olasılığının yanında ikinci hatta üçüncü primer kanser olasılıkları da göz önünde bulundurularak araştırmalar derinleştirilmelidir.

### KAYNAKLAR

1. Oncel M, Kurt N, Altuntaş YE, et al. A patient with metachronous gastric, colonic and thyroid cancers: A case report. *Int Surg* 2003;88:1-5
2. Kurt E, Evrensel T, Arslan M, et al. A case with Synchronous Quadruple Cancer. *International Journal of Hematology and Oncology* 2002;12:157-61.
3. Fukagai T, Ishihara M, Funabashi K, et al. Multiple prima-

- ry malignant neoplasms associated with genitoüriner cancer. *Hinyokika Kyo* 1996;42:181-5.
4. Vardar E, Taşlı F, Karakoyun Ö, et al. Triple Tumor(Sigmoid Colon, Kidney and Retroperitoneum) *Ege Tıp Dergisi* 2000;39:73-5.
  5. Sarıhan S, Gebitekin C, Yerci Ö, et al. Bir olgu nedeniyle ikinci primer akciğer karsinomlarının değerlendirilmesi. *Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi* 2004;30:47-52.
  6. Yılmaz M, Terzi A, Özgör D, et al. Primer Rektal ve Renal Malignansilerin Seyrek Birlikteliği. *İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi* 2003;10:159-61.
  7. Kalender M, Sevinç A, Tutar E, et al. Synchronous Renal Cell Carcinoma with Medullary Carcinoma of the Breast. *The Turkish Journal of Hematology and Oncology* 2005;15:90-3.
  8. Detterbeck FC, Jones DR, Kernstine KH, et al. Special treatment issues. *Chest* 2003;123:244-58.
  9. Pastorna U. Lung cancer: Diagnose and surgery. *Eur J Cancer* 2001;37:75-90.
  10. Keogan MT, Tung KT, Kaplan DK, et al. The significance of pulmonary nodules detected on CT staging for lung cancer. *Clin Radiol* 1993;48:94-6.

# Obezite

## OBESITY

Dr. Reyhan ERSOY,<sup>a</sup> Dr. Bekir ÇAKIR<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Kliniği, Ankara Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, ANKARA

### Özet

Obezite vücut yağ oranında artış olarak tanımlanan bir hastalıktır. Obezite prevalansı geçen birkaç dekada dramatik olarak artış göstermiştir. Obezite diyabetes mellitus, hipertansiyon, dislipidemi ve koroner arter hastalığının da bulunduğu kardiyometabolik hastalıklar için önemli bir risk faktörüdür ve tedavi edilmelidir. Bu derlemede obezite tanısı, epidemiyolojisi, etiopatogenezi ve tedavi yaklaşımları gözden geçirilmiştir.

**Anahtar Kelimeler:** Obezite, adipoz doku, enerji harcanması, tedavi

### Abstract

Obesity is a disorder of body composition defined by excess of body fat. Its prevalence has increased dramatically over the past several decades. Obesity is an important risk factor for cardiometabolic diseases, including diabetes mellitus, hypertension, dyslipidemia, and coronary heart disease and should be treated. In this article, diagnosis, epidemiology, etiopathogenesis and treatment of obesity was reviewed.

**Key Words:** Obesity, adipose tissue, energy expenditure, treatment

Turkish Medical Journal 2007, 1:107-116

### Obezitenin Tanımı

Obezite başta gelişmiş ülkeler olmak üzere tüm dünyada prevalansı giderek artan bir sağlık sorunudur. Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tarafından vücut kompozisyonunda insan sağlığını olumsuz şekilde etkileyecek düzeyde yağ miktarının artışı olarak tanımlanmıştır.<sup>1,2</sup> Tip 2 Diyabetes Mellitus (DM), hipertansiyon, dislipidemi, kardiyovasküler hastalıklar gibi yol açtığı morbidite ve mortalitesi yüksek sağlık sorunları nedeniyle obezitenin henüz hiçbir hastalıkla birlikteliği yokken tanınması ve tedavi edilmesi koruyucu sağlık politikalarının başında yer almaktadır.

### Obezitenin Tanısı

Vücut yağ miktarını ve dağılımını değerlendirmek için kullanılan, uygulanabilirliği, maliyeti

ve doğruluk dereceleri farklı çeşitli yöntemler bulunmaktadır.

### Vücut Yağ Oranı (VYO)

Obezite genel inanın aksine fazla kilolu olmak değil vücuttaki yağ oranının normalden fazla olmasıdır.<sup>1,2</sup> Kilo artışı bu yağ doku artışının fiziksel yapıya yansımalarıdır. Normal vücut yapısında kadınlarda daha fazla olmak üzere belli oranda yağ dokusu bulunmaktadır. Vücut kitlesi, yaş ve cinsiyet değişkenleri üzerine geliştirilen bir formül ile Vücut Yağ Oranı (VYO) yaklaşık olarak belirlenebilir.<sup>3</sup>

$VYO = 1.2 (\text{Beden Kitle İndeksi}) + 0.23 (\text{Yaş}) - 10.8 (\text{Kadın için } 0/\text{Erkek için } 1) - 5.4$

Bu oran ortalama kadınlarda %20-30, erkeklerde %12-20 olarak belirlenmiştir. Beyaz ırk için yaş gruplarına göre belirlenen normal vücut yağ oranları ve obezite sınırları Tablo 1'de sunulmuştur.<sup>2</sup> Pratik olarak obezite vücut yağ oranının ortalama olarak erkekte %25, kadında ise %35'in üzerinde olmasıdır.<sup>1-3</sup>

**Yazışma Adresi/Correspondence:** Dr. Reyhan ERSOY  
Ankara Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi  
Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Kliniği, ANKARA  
roersoy@tnn.net

Copyright © 2007 by Türk Tıp Dergisi

Turkish Medical Journal 2007, 1

107



**Tablo 1.** Kadın ve erkeklerde vücut yağ oranlarına ve yaş gruplarına göre obezite kriterleri.

Yaş Grubu	20-40	40-60	60-80
Kadın Normal	%21-33	%23-34	%24-36
Kadın Obezite	>%39	>%40	>%42
Erkek Normal	%8-20	%11-22	%13-25
Kadın Obezite	>%25	>%28	>%30

**Tablo 2.** Erişkinler ve çocuklar için beden kitle indeksine göre obezite sınıflaması.

Erişkinler için sınıflama	Beden Kitle İndeksi*
Zayıf	<18.5
Normal	18.5-24.9
Kilolu	25.0-29.9
Sınıf I	30.0-34.9
Sınıf II	35.0-39.9
Sınıf III (aşırı)	>40.0

Çocuklar için sınıflama (2 yaş üzeri)	Beden Kitle İndeksi Durumu
Boy için normal kilo	10-85 persentil
Kilolu için risk	85-95 persentil
Kilolu	>95 persentil

\*BKİ= Vücut Ağırlığı (kg) / Boy (m<sup>2</sup>)

### Beden Kitle İndeksi (BKİ)

Obezitenin yaygın bir halk sağlığı sorunu göz önünde tutulursa ucuz, kolay uygulanabilir ve doğruluk oranı yüksek bir yöntemin tanı ve takipte kullanılması gerekmektedir. Beden Kitle İndeksi (BKİ) en çok kullanılan ve VYO ile iyi korele olan bir parametredir. BKİ yağ miktarının genel bir göstergesi olup yağ dağılımı hakkında bilgi vermez. Bu nedenle büyüme çağındaki çocuklarda, hamilelerde, sporcularda, yaşlılarda, ödemle seyreden hastalığı olanlarda BKİ kullanılmamalıdır. Erişkinlerde ve çocuklarda BKİ'ne göre obezitenin sınıflandırılması Tablo 2'de izlenmektedir.<sup>4</sup>

### Bel/Kalça Oranı

Vücut yağ dokusunun miktarı kadar dağılımı da önemlidir. Yağın abdominal bölgede ve iç

organlarda toplanması Tip 2 DM, hipertansiyon, dislipidemi, koroner arter hastalığı ile de yakın ilişkili olan insülin direncine yol açmaktadır. Yağın ekstremitelerde, gluteofemoral bölgede toplandığı obezitede ise bu hastalıklar için risk daha düşüktür. Bu nedenle obeziteye bağlı riskin değerlendirilmesinde Bel/Kalça Oranı önemlidir. Erkeklerde 0.95, kadınlarda 0.8 üzerindeki değerler abdominal obezite lehinedir. Bel çevresinin tek başına ölçümü de riskin belirlenmesinde yaygın olarak kullanılmaya başlanmıştır.<sup>5,6</sup> Erkeklerde 102 cm, kadınlarda 88 cm üzerindeki bel çevresi ölçümleri metabolik sendrom için yüksek risk göstergesidir.<sup>7</sup>

### Cilt Kalınlığı

Deri kıvrım kalınlığının özel bir pergel ile ölçümüdür. Bu ölçüm triseps, biceps, subskapular ve suprailiyak bölgelerde cilt altı yağ dokusu hakkında bilgi verir, ancak aynı ölçümü yapan kişilerin verileri arasında farklılıklar bulunabilmektedir.<sup>8</sup> En çok kullanılan bölgeler olarak, triseps bölgesinden yapılan ölçümlerde erkeklerde 19 mm üzeri, kadınlarda 30 mm üzeri değerler, subskapular bölgede erkeklerde 22 mm üstü, kadınlarda 27 mm üstü değerler obezite lehinedir.<sup>8</sup>

### Biyoelektriksel İmpedans

Elektrolit içeren vücut sıvılarının akımı ileteceği temeline dayanan bir sistemdir. Dokudan geçirilen düşük voltajlı elektrik akımı ile dokulardaki sıvı kitlesi ile ters orantılı olan impedans ölçülür. Yağ dokusunun %10'u, kas dokusunun ise %73'ü sudan oluşur. Kişinin hidrasyon durumundan etkilenmekle birlikte tekniğin hata payı %2'dir. Dört ekstremiteden, sadece eller veya sadece ayaklardan ölçüm yapan cihazlar mevcuttur. Vücut yağ kütlesini ölçmekle birlikte, bölgesel yağ birikimi konusunda bilgi vermez.<sup>8</sup>

### Potasyum İzotopu

Vücut hücre kütlesini değerlendiren bir yöntemdir. Potasyumun %95'ten fazlası intrasellüler olduğundan potasyum izotopu ile alınan ölçümler vücut hücre kitlesi için bir indeks oluşturmaktadır. Pahalı ve güç uygulanabilir bir yöntem olmasının yanında yağ doku hakkında dolaylı bilgi verir.<sup>8</sup>

### Hidrodensitometre

Vücut suyunun büyük çoğunluğu yağ dışı kitlede bulunmaktadır. Total vücut suyu bilinirse yağ ve yağ dışı kitle hesaplanabilir. Bu amaçla Deuterium oksid, tritium oksid ve oksijenle işaretlenmiş su kullanılır.<sup>8</sup>

### Dual Energy X-Ray Absorbsiometry (DEXA)

Bu yöntem vücut yağı ve yağsız vücut kitlesinin ölçümü için kullanılır.<sup>8</sup> Farklı dokuların ışınları farklı absorpsiyon veya soğurma güçlerine dayanılarak yapılan ölçümler kemik, kas, yağ kitlesini hesaplamak için kullanılır. Pahalı olması, standardizasyonun güçlüğü ve 150 kg üzeri olan kişilerde kullanılamaması yöntemin dezavantajlarıdır.

### Bilgisayarlı Tomografi ve Manyetik Rezonans Görüntüleme

Maliyetleri oldukça yüksek olan bu yöntemler pratikte kullanılmamaktadır. Üç boyutlu ölçüm yaparak vücut yağ kitlesini belirledikleri gibi yağ dağılımı hakkında da bilgi verirler.<sup>8</sup>

### Obezite Epidemiyolojisi

Obezitenin global prevalansı %8.2 olarak hesaplanmaktadır. Çin ve Japonya'da %5 olan prevalans, Samoa'da %75'e ulaşmaktadır.<sup>9</sup> Amerika Birleşik Devletlerinde (ABD) 1988-1994 yıllarında yapılan National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III) çalışması ile 1971-1974 yılları arasında yapılan NHANES I ve 1976-1980 yılları arasında yapılan NHANES II'nin sonuçları karşılaştırıldığında yıllar içinde obezite prevalansındaki artış oldukça dikkat çekicidir.<sup>10,11</sup> BKİ'ne göre yapılan değerlendirmelere göre obezite prevalansının %16,5'dan %25'e, erkeklerde ise %12'den %20'ye çıktığı görülmüştür. 1994'den itibaren bildirilen yıllık oranlar obezite prevalansının arttığını göstermekte ve 2025 yılında obezite prevalansının %50 olması beklenmektedir.<sup>11</sup>

Avrupa'da obezite prevalansı konusunda yapılan en kapsamlı araştırma 1989 yılında yayınlanan WHO MONICA (Monitoring Trends and Determinants in Cardiovascular Diseases) çalışmasıdır. Buna göre Avrupa'da obezite prevalansı

kadınlarda %22, erkeklerde %15 olarak bildirilmiştir.<sup>12</sup> Yaş ilerledikçe bu oranlar kadınlarda %44, erkeklerde ise %18'e ulaşmaktadır.

Türkiye'de obezite prevalansı özellikle kadınlarda oldukça yüksek oranlardadır. Ülkemizde 1999 yılında Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği, İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi, DETAM ve Sağlık Bakanlığının gerçekleştirdiği 24.788 kişinin tarandığı TURDEP çalışmasında kadınlarda %30, erkeklerde %13, genelde ise %22.3 oranında obezite prevalansı tespit edilmiştir.<sup>13</sup> Yaş dağılımı incelendiğinde obezite sıklığının üçüncü dekada arttığı, 45-65 yaşları arasında pik yaptığı saptanmıştır. Obezite prevalansı kırsal kesimde %19.6 iken, kentsel yerleşimde %23.8 olarak tespit edilmiştir. Diğer bölgelerle karşılaştırıldığında doğu illerinde obezite oranı daha düşük bulunmuştur. Bel çevresine göre değerlendirilen santral obezite prevalansı kadınlarda %49, erkeklerde %17, genelde ise %35 olarak saptanmıştır.

TEKHARF çalışmasında Onat ve ark. 1990'dan 2000 yılına ülkemizde obezite prevalansının kadınlarda %36, erkeklerde %75 oranında arttığını; 2000 yılında obezite prevalansının erişkin kadınlarda %43, erkeklerde ise %21.1 olduğunu bildirmişlerdir. Bu çalışmada bel çevresi > 102 cm olan erkeklerin oranı %17, > 88 cm olan kadınların oranı ise %56 olarak bildirilmiştir.<sup>14</sup> Hatemi ve ark. gerçekleştirdiği ve yaklaşık 25.000 kişinin tarandığı TOHTA araştırmasında ise BKİ'ne göre obezite insidansı kadınlarda %36, erkeklerde %17 ve genelde %25 olarak bulunmuştur.<sup>15</sup>

Erişkin obezitesindeki artış kadar önemli bir artış da çocukluk ve adolesan döneminde gerçekleşmektedir. Bu dönemdeki obezite erişkin döneme zemin hazırladığı için koruyucu hekimliğin önemli bir hedefi çocukluk ve adolesan dönemdeki kilo almayı engellemek olmalıdır.

### Obezitenin Etiyolojisi

Obezite pek çok değişik etiyolojik faktöre bağlı olabilir. Tedavi kararının verilmesinde altta yatan mekanizmaların yeterince anlaşılması gereklidir.

### Nöroendokrin Nedenler

Endokrin nedenler obezite etiyolojileri içinde en az rastlanılan nedenler olmakla birlikte altta yatan bozukluğun tedavisi obezitenin de düzelmesine yol açtığı için önem taşır. Hayvan çalışmalarında hipotalamusun ventromedial bölgesindeki lezyonların hiperinsülinizm, hiperfaji ve obeziteye neden olduğu gösterilmiştir. İnsanlarda bu bölgenin tümör, travma, iltihap gibi lezyonlardan etkilenmesi hipertrofik tipte bir obeziteye neden olmaktadır. Cushing sendromunda santral tipte bir obezite söz konusudur. Hiperinsülinizm durumunda insülinin adipotropik metabolik etkisinin yanı sıra iştah artışına bağlı gıda alımının artması obeziteye neden olmaktadır. Hipotiroidide katabolik aktivitenin azalması ve miksödem gelişimi kilo artışına neden olur.<sup>16</sup>

### Genetik Nedenler

Bazı genler ve kromozomal anormallikler obezite gelişmesinde primer faktörken, çevresel faktörlerin bazıları genleri etkileyerek obeziteye neden olabilir. Obezite ile ilişkili genetik sendromlar ve obezite ile ilişkili ya da bağlantılı bulunmuş aday genler Tablo 3 ve Tablo 4'de sunulmuştur. Yapılan değişik çalışmalarda obezitenin %20-80

oranında genetik nedenlerle ortaya çıktığı gösterilmiştir.<sup>16,17</sup> Birçok genin obezite ile birlikteliği görülmüş ve obezitenin poligenik olduğu sonucuna varılmıştır. Nadir olarak tek gen mutasyonuna bağlı obezite saptanmıştır. Bu genler; Leptin geni,

**Tablo 3.** Obezite ile ilgili genetik sendromla.

Sendrom
Prader-Willi
Bardet-Biedl
Laurence-Moon
Biamond sendromu II
Alstrom
Schinzel
Stein-Leventhal
Karbonhidrat eksikliği olan glikoprotein sendromu Tip I
Cohen
Kısa boylu obezite
Albright herediter osteodistrofi
Borjeson
Saf Sertoli hücreli germinal hücre aplazisi sendromu
Jinekomiasti ve obesite ile seyreden mental retardasyon, X-linked, Simpson dismorfisi

**Tablo 4.** Obezite için aday genler.

Lokus	İlişki (İ) veya Bağlantı (B)	Çalışılan Fenotip
B3-adrenerjik reseptör	İ	İnsülin direnci, viseral yağ, ağırlık artışı
Lipoprotein Lipaz	İ	Obezitede hipertrigliseritemi
Apolipoprotein D	İ	Obezite, hiperinsülinemi, NIDDM
Apolipoprotein B	İ	Viseral yağ, BKİ
LDL reseptörü	İ	Hipertansiflerde obezite
Dopamin D <sub>2</sub> reseptörü	İ	Obezite
İnsülin geni hvr	İ	Hiperinsülinemi, viseral yağ
Tümör nekroz faktör	B	Obezite
Glukokortikoid reseptörü	İ	Hiperinsülinemi
Uncoupling protein 1	İ	Ağırlık artışı
Uncoupling protein 2	B	Dinlenme sırasındaki metabolik hız
Acyl taşıyıcı protein-1	B	Obezite
Hücre kan grubu	B	Vücut yağı
Adenozin deaminaz geni	B	Obezite
Ob geni	B	Ekstrem obezite
İnsülin reseptörü substrat-1	İ	Obezitede insülin direnci

Leptin reseptör geni, melanokortin-4 reseptör geni, pro-opiomelanokortin geni, prohormon konvertaz-1 geni, SIM-1 geni, PPAR- $\gamma$  reseptör geni ve TNF- $\alpha$  geni olarak sayılabilir.<sup>16-18</sup>

### **Çevresel Faktörler ve Obezite Gelişimi için Risk Faktörleri**

Bütün obez bireylerde enerji alımı ile tüketimi arasında bir dengesizlik vardır. Hastaların yeme alışkanlıkları ve fiziksel aktiviteleri enerji dengesini etkilemektedir. Etnik ve sosyal kimlik bazı özel yeme şekilleri ve gıdalarla ilişkili olarak obezite gelişimine katkıda bulunabilir. Yaş, cinsiyet, doğum sayısı, evlilik, sigarayı bırakma, alkol tüketimi, teknolojik gelişimle birlikte sedanter yaşam, fastfood tarzı hızlı ve yüksek kalorili gıdaların tüketiminin yaygınlaşması obezite gelişimini etkileyen çevresel faktörler arasında sayılabilir.<sup>16</sup>

### **Diğer Faktörler**

Bazı ilaçlar özellikle psikoaktif ilaçlar ve bazı hormon preparatları kilo aldırırlar. Bu ilaçlar içinde; Antipsikotikler (Fenotiazin grubu ilaçlar ve Butirofenonlar), antidepresanlar (Trisiklik antidepresanlar, Lityum), anti epileptikler, glukokortikoidler, adrenerjik reseptör antagonistleri, serotonin antagonistleri ve antidiyabetikler (sulfonilüreler, glitazonlar, insülin) sayılabilir.

### **Vücutta Enerji Dengesinin Regülasyonu ve Obezite Patogenezi**

Yağ tüm hücre membranlarının önemli bir bileşenidir. Prostaglandinler ve bazı hormonların sentezinde önemli rol oynar ve yağda eriyen vitaminleri çözücü işlev görür. Vücutta yağın biriktiği adipoz doku ise salgıladığı hormonlar nedeniyle bir endokrin organ olarak kabul edilmektedir. Bu bölümde obezite patogenezi rol oynayan sistemler gözden geçirilecektir.

**1. Hipotalamus-gastrointestinal sistem-adiposit aksı:** Hipotalamusun ventromediyal, paraventriküler ve arkuat nükleuslarından yeme davranışından sorumlu bazı peptidler salgılanmaktadır. Yeme merkezi lateral hipotalamusta iken tokluk merkezi ventromedial nükleusta bulunur. Yeme merkezi, tokluk merkezi tarafından kontrol

altında tutulur ve bu baskılama mekanizmasında bir bozukluk halinde (tümör, travma, cerrahi, radyasyon, enfeksiyon) devamlı yemek yeme durumu ve "hipotalamik obezite" gelişebilir. Nöropeptid Y (NPY) arkuat nükleustan sentezlenir ve etkisini paraventriküler nükleustaki NPY<sub>5</sub> reseptörleri üzerinden gösterir. Sempatik aktiviteyi azaltır, parasempatik aktiviteyi artırır, iştahı uyarır. Yine NPY kahverengi yağ dokusunun sempatik uyarılmasını azaltarak termogenezi baskılar ve enerji harcanmasını azaltır. İştahı uyarıcı diğer faktörler arasında adrenalin, noradrenalin, aldosteron, dinorfin, opioidler, büyüme hormonu salgılatıcı hormon, galanin, insülin, melanin yoğunlaştırıcı hormon, agouti ve agouti related peptid (AGRP) ve oreksin A ve B sayılabilir. Serotonin, anorektin, kalsitonin, enterostatin, vasopressin, oksitosin, somatostatin, TRH, dopamin, CRH, MSH, ürokortin, nörotensin, cocaine-amphetamine regulated transcript (CART) ve bombesin iştahı azaltan faktörler arasındadır. Yemek yemeye yanıt olarak gastrointestinal sistemden yeme isteğini azaltan hormonlar salgılanmaktadır. Glukagon like peptid-1 (GLP1) barsak mukozasından salgılanan, vagus yoluyla hipotalamusa etki ederek açlık hissini ve enerji alımını azaltan bir proteindir. Kolesistokinin (CCK) mide boşalmasını yavaşlatır ve CCK-B reseptörler aracılığı ile gıda alımını azaltır ve sempatik aktiviteyi artırır. Mideden salgılanan Ghrelin, hipofizer büyüme hormonu salgılatan reseptörü uyarır. Açken yüksek olan ghrelin seviyeleri gıda alımı ile baskılanır. Bu etkiden bağımsız olarak hipotalamusta besin alımını ve yağ depolanmasını artıran mekanizmayı uyarır. Obezlerde ghrelin düzeyleri, yüksek insülin ve leptin düzeyleri nedeniyle düşüktür. Leptin, ob geni tarafından kodlanan, yağ doku ve plasentada sentezlenen bir peptiddir. Vücutta yağ doku miktarı arttığı zaman adipositlerden leptin salınarak hipotalamustaki merkezler inhibe edilir, gıda alımı azaltılır ve enerji tüketimi artırılır.<sup>16,18,19</sup>

**2. Enerji harcanmasının azalması:** İnsanlarda enerji tüketimi başlıca üç yolla gerçekleşir. Bazal metabolizma hızı tüm enerji tüketiminin %65-75'ni, gıdaların termik etkisi %15'ni, egzersiz ise %8-15 kadarını oluşturmaktadır. Metabolizma

hızının azalması, fizik aktivite azlığı ve diyetle alınan yağ içeriği yüksek gıdalara bağlı olarak yağ oksidasyonunun azalması obeziteye neden olmaktadır.<sup>16,18,19</sup>

**3. Yağ Hücreleri:** Adiposit olarak adlandırılır. Olgun adipositler enerji fazlasına büyüme (hipertrofi) ile cevap verirler. Aşırı enerji alımı ve çeşitli endojen faktörlerin varlığında adipositler önce preadiposit haline geçer daha sonrada çoğalır (hiperplazi). Çoğu erişkin obezite formları hipertrofik yağ hücresi ve artmış lipoliz ile birliktedir. Bu hastalarda genellikle santral tipte obezite ve insülin direnci temelinde metabolik bozukluklar bulunmaktadır. Genellikle çocuklarda görülen obezitede total yağ hücrelerinin sayısı artmıştır (hipersellüler obezite). Bu tablo periferik şişmanlıkla seyrederek ve BKİ genellikle 35 kg/m<sup>2</sup> üzerindedir. Vücutta yağın depolandığı beyaz yağ dokusunun yanı sıra bulunan esmer yağ dokusu, insanlarda başlıca toraksta; perikard çevresi ve sinoatrial düğümde, boyunca, interskapular ve aksiller bölgede, derin servikal ve perirenal bölgelerde, sempatik zincirlerin çevresinde lokalizedir ve termogeneze sorumludur. Vücut ağırlığının %1'den azını oluşturur. Soğuğa adaptasyonu sağlar. Yoğun mitokondri, vasküler yapı, sitokrom ve diğer oksidatif pigment içeriği nedeniyle koyu renklidir. Bu dokuda hücresel enerji yapımı iç mitokondriyal membranda gerçekleşmektedir. Burada bir proton gradiyenti yaratılarak ADP, ATP'ye dönüştürülür. Protonlar geri sızarsa bu gradiyent kaybolur ve enerji yerine ısı üretimi gerçekleşir. Gıda yıkımı ile enerji yapımı arasında bu ilişkinin kaybolması "uncoupling" olarak adlandırılır. Bu işlem için gereken "uncoupling proteinler" sadece esmer yağ dokuda sentezlenmektedir. Esmer yağ dokusu zengin bir damarlanma ve sempatik inervasyona sahiptir. Üzerinde beta-3 adrenerjik reseptörler bulunmaktadır. Esmer yağ dokusu obezitenin gerek diyet gerekse genetik olarak ortaya çıkan tipinin gelişmesinde önemli rol oynar. Gıdalar alındığı zaman metabolik hız artar ve bu sürede enerji tüketimi de artar. Gıdalara termojenik cevabın artması esmer yağ dokusu aktivitesinin artışı ile olur. Normal kişilerde alınan gıdalardan oluşan enerji aktivitelerde, ısı oluşumunda ve ener-

ji depolanmasında kullanılır ve az bir kısmı yağ olarak depolanır. Obezlerde bu denge bozulmuştur.<sup>16,18,19</sup>

**4. Sempatik Sinir Sistemi (SSS) Aktivitesinin Azalması:** SSS enerji tüketiminin üç major komponenti olan istirahat metabolizma hızı, gıdaların termik etkisi ve fizik aktivite düzeyleri ile ilişkilidir. Yapılan çalışmalarda obez kişilerde SSS aktivitesi düşük bulunmuştur.<sup>19</sup>

#### Obezitenin Yol Açtığı Sağlık Sorunları

Obezitenin çeşitli hastalıklarla ilişkisi bilinmemekte olup, morbidite ve mortalitede artışa neden olmaktadır. Hiç sigara içmemiş 45-54 yaş arası yaklaşık 100.000 kadın ve 25.000 erkekte yapılan bir araştırmada BKİ > 29 olanlarda kardiyovasküler mortalitenin 2 kat, BKİ > 32 olanlarda ise 4 kat arttığı bildirilmiştir.<sup>20</sup> Bir başka araştırmada BKİ > 30 olduğunda kardiyovasküler, kanser ve diğer nedenlere bağlı ölüm oranlarında artış olduğu rapor edilmiştir.<sup>21</sup> Mortalite eğrisi tersinden değerlendirildiğinde orta derecede kilo vermenin mortalite riskinde belirgin azalma sağlayacağı söylenebilir. Vücut ağırlığının %10 kaybı ile risk artışında %50 azalma meydana gelmektedir.<sup>22</sup> Mortaliteyi etkileyen faktörler içinde vücut yağ dağılımı büyük önem taşır. Abdominal bölgede biriken yağ ile ilişkili en önemli komplikasyon kardiyovasküler hastalık ve ani ölümdür. Abdominal yerleşimli adipositler çok sayıda adrenerjik reseptör içerirler. Abdominal yağ dokusunda insüline bağlı antilipoliz azalmış, katekolaminlere bağlı lipoliz artmıştır. Bu durum dolaşımda serbest yağ asitlerinin artışına neden olur. Bu insülin direnci ile birliktedir ve hepatik glukoz üretimi de artmıştır.<sup>16</sup> İnsülin direnci obezitenin komplikasyonlarına yol açan mekanizmalardan bilinen en önemlisidir. Obezite vücutta hemen tüm sistemleri etkilemektedir. Tablo 5'de obeziteye eşlik eden başlıca sistem ve hastalıklar sunulmuştur.

#### Obezite Tedavisinde Genel Prensipler

Obezitenin tedavisindeki güçlük, kilo vermenin sağlanmasından sonra bu azaltılmış vücut ağırlığının uzun bir süre korunmasında kendini göster-

**Tablo 5.** Obeziteye eşlik eden hastalıklar ve obezitenin komplikasyonları.

Kardiyovasküler Sistem	Koroner kalp hastalığı
	Hipertansiyon ve inme
	Derin ven trombozu
	Primer alveoler hipoventilasyon
Solunum Sistemi	Obstrüktif uyku apnesi
	Dispne
	Tip 2 diabetes mellitus
Metabolik-Endokrin	Dislipidemi
	İnsüline direnç
	Polikistik over sendromu
	Hiatus hernisi ve reflü hastalığı
Gastrointestinal Sistem	Nonalkolik yağlı karaciğer
	Safra taşları
	Kolorektal kanser
	Hemoroid
Nörolojik	Sinir sıkışmaları
	Siyatalji
Artropatiler	Osteoartrit
	Düz tabanlık
	Stress inkontinansı
	Fertilite azalması
Genitoüriner	Cinsel ilişkide mekanik güçlük
	Gebelik komplikasyonları
	Üriner taşlar
Meme ile ilgili	Meme kanseri
	Jinekomasti
	Kendinden memnuniyetsizlik
Psikososyal	Depresyon
	Anksiyete
	İş bulma güçlüğü
	Yüksek hayat sigortası primleri
Diğer	Ameliyat riskinde artış
	Horlama
	Kronik iltihabi reaksiyon (CRP yüksekliği)

rir. Obezlerin tedavisinde hedef sadece kilo kaybı değil, davranış ve yaşam tarzı değişikliği olmalıdır. Başlangıç için vücut ağırlığının %10'unu kaybetmek obezite ile birlikte olan kan basıncı yüksekliği, diyabet, kan yağları yüksekliği ve eklem ağrılarının düzelmesine yarar sağlayacaktır. Bu hedefe ulaşıldıktan sonra yeni bir hedef belirlenebilir.<sup>22,23</sup>

## Diyet Tedavisi

Obezite tedavisinde bu güne kadar açlık, çok düşük kalorili diyetler ve içeriği değişik düşük kalorili diyetler önerilmiştir. Prensip olarak 800 kcal/gün altındaki diyetler obezite tedavisinde tercih edilmemelidir.<sup>22,23</sup> Tüm diyetlerin uzun dönem başarıları kişilerin diyeti uygulamamaları ve bırakmaları nedeniyle düşüktür. Diyet planı kişiye özel olmalıdır. Diyet tedavisindeki amaç enerji alımının azaltılması ve tüm besin gruplarını belli oranlarda içermek olmalıdır.<sup>23</sup>

## Egzersiz

Obezite tedavisinde egzersiz ihmal edilmemelidir. Obezler genellikle az hareket etme eğilimindedirler. Düşük kalorili diyetlerle birlikte çok ağır egzersiz programlarının uygulanması doğru değildir. Maksimum kalp hızının %60-70 ne ulaşmayı sağlayan bir egzersiz programının 20-30 dk., haftada 4-5 kez veya 45-60 dk., haftada 2-3 kez uygulanması önerilmektedir. İzotonik egzersiz programları kilo ve yağ dokusu kaybı sağlaya-

**Tablo 6.** Mayo Klinik'in obezitede ilaç tedavisi için endikasyonları.

- Beden kitle indeksi 30 kg/m<sup>2</sup> veya 27 kg/m<sup>2</sup> ve birlikte bir veya daha fazla ve kilo vermeye gerilemeyeceği düşünülen komplikasyon varsa,
- Daha önceki diyet ve egzersizden oluşan konservatif tedaviye cevapsızlık,
- Hasta farmakoterapiye başlamadan önce 2-4 haftalık diyet ve egzersizdeki ilk değişiklikler denemesini uygulamayı kabul etmeli,
- Hasta farmakolojik tedavi altında iken diyet, egzersiz ve davranış değişikliği tedavilerini sürdürmeyi kabul etmeli,
- Hasta takip için periyodik kontrolleri kabul etmeli,
- Premenapozal kadınlar (çocuk doğurabilecek olanlar) bir gebelik önleme yöntemi seçip kullanılmalı,
- Tedaviye başlarken gebelik ihtimali varsa gebelik testi yapılmalı,
- Farmakolojik tedavide verilecek ilaç için bir kontrendikasyon olmamalı.

\*Farmakolojik tedaviye başlamak için yukarıdaki koşulların tümü yerine gelmiş olmalıdır.

bilir. İzometrik egzersiz programları ise kilo kaybı sağlamaktan çok yağ dışı doku kitlesini artırır. Ciddi ve düzenli egzersiz programları yağ oksidasyonunu artırır, insülin direnci, serum lipidleri ve kan basıncını düşürücü etki gösterir.<sup>16,22,23</sup>

### Farmakolojik Tedavi

Obez hastalar kendilerini zorlamadan ve kısa sürede kilo verecekleri düşüncesi ile ilaç tedavisine eğilimlidir. Bununla birlikte günümüzde kullanılan ilaçların hiç biri "ideal ilaç" değildir. Yan etkileri vardır, etkinlikleri sınırlıdır ve maliyetleri yüksektir. Bu nedenle medikal tedavi uygulanacak hastanın seçimi çok önemlidir. Medikal tedavi endikasyonunu koymak için ABD'de Mayo Kliniğinin oluşturduğu koşul listesinden<sup>24</sup> faydalanılabilir (Tablo 6). Kanada'da 2007 yılında oluşturulan bir rehberde de obezite hastasına yaklaşım konusunda benzer bir algoritim yayınlanmıştır.<sup>25</sup>

### Obezitenin Medikal Tedavisinde Halihazırda Kullanılan İlaçlar

**Sibutramine:** Norepinefrin ve serotoninin geri alınımını önleyerek, beyinde bu hormonların artışına yol açar ve doyma hissini artırır. Bu preparatın dopamin geri alınımını da bir miktar azalttığı görülmüştür. 10 ve 15 mg'lık tabletleri bulunmaktadır. Sabahları, günde tek doz alınması önerilir. Gebelere, 16 yaşından küçüklere, 65 yaşın üstündekilere, kan basıncı kontrol altına alınmamış kişilere, kalp yetmezliği ve aritmisi bulunan kişilere verilmemesi önerilmektedir. Ağız kuruluğu, uykusuzluk, baş ağrısı, ağızda madeni tat, konstipasyon gibi etkileri görülebilir.<sup>16,22,23,26</sup>

**Orlistat:** Uzun zincirli trigliseritlerin emilimi için gerekli olan gastrik ve pankreatik lipazlara bağlanarak inhibe eder ve yağ emilimini azaltır. Başlıca etki gastrointestinal kanal olup çok az miktarda dolaşıma geçer. Sistemik etkisi azdır. Yağ emilimini %30 azaltarak yağdan gelen enerjiyi %30 azaltmış olur. Yağlı defekasyon, gaita ve gaz inkontinansı gibi yan etkileri olabilir. Uzun süreli kullanımda yağda çözünen vitaminlerin

emiliminde bir azalma olabilir.<sup>16,16</sup> 120 mg'lık tabletleri vardır ve öğünlerle birlikte alınması önerilir.

### Geliştirilmekte Olan Medikal Tedavi Yöntemleri

**Topiramate:** Antikonvulsif bir ilaçtır. Kullanım endikasyonları arasında obezite bulunmamaktadır. İştah azaltıcı etkisinden dolayı obezitenin tedavisinde deneme aşamasındadır. Parestezi şeklinde periferik sinirlerle ilgili yan etkiler ve dikkat azalması gözlemlenmiştir.<sup>19</sup>

**Recombinant Leptin (rh-leptin):** Leptin yokluğu ob/ob farelerde ve insanlarda obeziteye neden olmaktadır. Bu preparatın mutlak kullanım endikasyonu leptin yokluğudur. Parenteral kullanılması gereken bir preparattır. Obezitede uzun süre kullanımda etkinliği ve yan etkileri iyi belirlenmiş değildir.<sup>16</sup>

**Rimonabant:** Beyinde bulunan endocannabinoid sistem üzerine etkilidir. Cannabinoid CB<sub>1</sub> reseptör antagonistidir. Özellikle yağdan zengin yiyeceklerin tüketiminde azalmaya neden olduğu saptanmıştır. Rimonabantın metabolik sendromlu hastalarda ilk seçenek ilaç olabileceği iddia edilmektedir. Bu ilaçla ilgili çalışmalar devam etmektedir.<sup>16</sup>

**PPAR-δ Agonistleri:** PPAR-δ gen triskripsiyonunun artırıldığı farelerde yüksek kalorili diyetle rağmen kilo artışının üçte bir oranında olduğu gözlenmiş ve yine metabolik parametrelerde meydana gelen olumlu değişiklikler de göz önünde tutularak bu reseptörleri direk uyaran ilaç çalışmalarına ağırlık verilmiştir.<sup>16,19</sup>

**Nöropeptid Y Antagonistleri:** Nöropeptid Y gıda alımını uyaran en güçlü peptidlerden biridir. NY<sub>5</sub> reseptörleri üzerinden etki göstermektedir. İştah azaltıcı etkisinden yararlanılmak üzere NY antagonisti ilaçlar geliştirilmektedir.<sup>16,19</sup>

**Kolesistokinin:** Hayvanlarda ve insanlarda gıda alımını azalttığı gösterilmiştir. Peptid analoglar geliştirilmiş ancak klinik kullanıma henüz girmemiştir.<sup>16,19</sup>

**Glukagon Like Peptide-1:** Pankreatik glukagon gıda alımında doza bağımlı azalmaya

neden olmaktadır. GLP-1'in de gıda alımını azalttığı gösterilmekle birlikte obezitede henüz klinik kullanımını yoktur.<sup>16,19</sup>

### Cerrahi Tedavi

Obezitede cerrahi girişimlerin genel olarak BKİ 40 kg/m<sup>2</sup> üzerindeki hastalara uygulanması önerilmektedir. Bu yöntemler arasında intestinal bypass, parsiyel biliopankreatik bypass, gastroplastisi, ayarlanabilir silikon mide bandı takılması, laparoskopik gastrik bant uygulaması yine daha az invaziv olan ve endoskopik olarak uygulanan bir yöntem olarak gastrik balon uygulaması sayılabilir. Bu yöntemler ile midede oluşturulan 30-60 ml kapasitesindeki bir bölüm ile gastrointestinal sistemin devamlılığı sağlanır ve erken doyma hissi nedeniyle gıda alımı kısıtlanır.<sup>22,23,25</sup>

### KAYNAKLAR

- World Health Organization: Obesity: Preventing and Managing the Global Epidemic Report of a WHO Consultation on Obesity. Geneva, World Health Organ Tech Rep Ser. 2000;894:1-253.
- National Institutes of Health, National Heart, Lung, and Blood Institute: Clinical guidelines on the identification, evaluation, and treatment of overweight and obesity in adults-in evidence report. *Obes Res* 1998;6(Suppl 2):51S-209S.
- Duerenberg P, Weststrate JA, Seidell JC. Body mass index as a measure of body fatness: Age-and sex-specific prediction formulas. *British J Nutr* 1991;65:105-14.
- World Health Organization Expert Committee: Physical Status: The Use and Interpretation of Anthropometry. WHO Technical Report Series no. 854. Geneva, World Health Organization, 1995.
- Han TS, van Leer EM, Seidell JC, Lean MEJ. Waist circumference action levels in the identification of cardiovascular risk factors: prevalence study in a random sample. *British Med J* 1995;311:1401-5.
- Lean MEJ, Han TS, Morrison CE. Waist circumference indicates the need for weight measurement. *British Med J* 1995;311:158-61.
- Klein S, Allison DB, Heymsfield SB, et al. Waist circumference and cardiometabolic risk. *Diabetes Care*, 2007;30:1647-51.
- Jebb SA. Vücut Bileşiminin Ölçülmesi: Laboratuardan Kliniğe. Kopelman PG, Stock MJ, editörler. *Klinik Obezite*. 1. Baskı. İstanbul: AND Yayıncılık; 2000. s.18-49
- Seidell JC, Deerenberg I. Obesity in Europe: Prevalence and consequences for use of medical care. *Pharmacoeconomics* 1994;5 (Suppl 1):38-44.
- National Institute of health. Clinical guidelines on the identification, evaluation and treatment of overweight and obesity in adults. *National Institute of health Obes Res* 1998;6:464.
- Kuczmarski R, Flegal K, Campbell S, Johnson C. Increasing prevalence of overweight among US adults: The National Health and Nutrition Examination Surveys, 1960 to 1991. *JAMA* 1994;205-11.
- Molarius A, Seidel JC, Sans S, Toumlehto J, Kuulasmaa K. Varying sensitivity of waist action levels to identify subjects with overweight or obesity in 19 populations of the WHO MONICA Project. *J Clin Epidemiol* 1999;52:1213-24
- Satman İ, Şengül AM, Uygur S, et al. Population based study of diabetes and risk characteristics in Turkey: results of the Turkish diabetes epidemiology study (TURDEP). *Diabetes Care* 2002;25:1551-6.
- Onat A, Yıldırım B, Çetinkaya A, et al. Erişkinlerimizde Obezite ve santral Obezite göstergeleri ve ilişkileri: 1990-98'de düşündürücü obezite artışı erkeklerde daha belirgin. *Türk Kardiyoloji Arşivi* 1999;27:209-17.
- Hatemi H, Turan N, Arık N, Yumuk V. Türkiye Obezite ve Hipertansiyon taraması sonuçları (TOHTA). *Endokrinde Yönelişler Dergisi* 2002;11:1-15.
- Hellerstein MK, Parks EJ. Obesity and Overweight. In: Gardner DG, Shoback D; eds. *Greenspan's Basic and Clinical Endocrinology*. 8<sup>th</sup> ed. New York; McGrawHill; 2007. p.796-816
- Beales P, Kopelman P, Vijayaraghavan S, Hitman GA. The molecular genetics of obesity. In: Bray G, Ryan DH. eds. *Molecular Genetic Aspects of Obesity*, Pennington Center Nutrition Series. Baton Rouge, LA: Louisiana State Press; 1996. p.534-45.
- Wadden AT, Stunkard AJ, editörler. *Obezite Tedavisi El Kitabı*. Vücut ağırlığının regülasyonu: Nöral, Endokrin ve Otokrin mekanizmalar. 1. Baskı. İstanbul: AND Yayıncılık; 2003. s.19-41.
- Orhan Y. Şişmanlık. Sencer E (editör) *Endokrinoloji, Metabolizma ve Beslenme Hastalıkları*. 1. Baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitapevleri; 2001. s.716-33.
- Stevens J, Cai J, Pamuk ER, Williamson DF, Thun MJ, Wood JL. The effect of age on the association between body-mass index and mortality *N Engl J Med* 1998;338:1-7.
- Calle EE, Thun MJ, Petrelli JM, Rodriguez C, Heath CW Jr. Body-mass index and mortality in a prospective cohort of U.S. adults *N Engl J Med* 1999;341: 1097-105.



22. Oranzo JA, Scott JG. Diagnosis and treatment of obesity in Adults: An Applied Evidence-Based Review. *J Am Board Fam Pract* 2004;17:359-69.
23. Low AK, Bauldin MJ, Sumrall CD, Loustalot FV, Land KK. A Clinician's approach to medical management of obesity. *Am J Med Sci* 2006;331:175-82.
24. Collazo-Clavell ML. Safe and effective management of the obese patient. *Mayo Clin Proc* 1999;74:1255-9.
25. Lau DCW, Douketis JD, Morrison KM, Hramiak IM, Sharma AM. 2006 Canadian clinical practice guidelines on the management and prevention of obesity in adults and children (summary). *CMAJ* 2007;176 (8 Suppl):1-13.
26. Gökcel A, Gümüldürlü Y. Evaluation of the safety and efficacy of sibutramine, orlistat, and metformine in the treatment of obesity. *N Eng J Med* 2003;348:2074-81.

## BİLİMSEL OLAYLAR / SCIENTIFIC EVENTS

**Başlık** 5. PALANDÖKEN KULAK BURUN  
BOĞAZ SEMPOZYUMU

**Tarih** 22-03-2007 / 25-03-2007

**Yer** Polat Renaissance Erzurum Hotel  
ERZURUM

**Telefon** 0.442 234 04 54 - 64

**Başlık** 2. MOLEKÜLER TIP KONGRESİ

**Tarih** 24-03-2007 / 26-03-2007

**Yer** İstanbul Lütfi Kırdar Uluslararası Kongre  
ve Sergi Sarayı (ICEC) İstanbul

**Telefon** 0-212-635 19 59

**Başlık** 5. ULUSAL STERİLİZASYON VE  
DEZENFEKSİYON KONGRESİ

**Tarih** 04-04-2007 / 08-04-2007

**Yer** Kremlin Palace Otel, Kundu, Antalya

**İrtibat** Prof. Dr. Murat Günaydın

**E-Posta** muratomu@omu.edu.tr

**Web** <http://www.das.org.tr/2007/>

**Başlık** 5. ULUSAL STERİLİZASYON  
DEZENFEKSİYON KONGRESİ

**Tarih** 04-04-2007 / 08-04-2007

**Yer** Kremlin Palace ANTALYA

**E-Posta** ozturkrecep@superonline.com

**Başlık** 2. Sağlıkta Yaşam Kalitesi Kongresi

**Tarih** 05-04-2007 / 07-04-2007

**Yer** İzmir , Ege Üniversitesi Atatürk Kültür  
Merkezi

**İrtibat** Sağlıkta Yaşam Kalitesi Derneği  
(SAYKAD)

**Web** <http://www.saykad.org>

**Başlık** 2. JİNEKOLOJİK ENDOSKOPI  
KONGRESİ

**Tarih** 05-04-2007 / 07-04-2007

**Yer** AltınYunus Hotel Çeşme

**Başlık** 3. ULUSAL TÜRKİYE OSTEOPOROZ  
DERNEĞİ SEMPOZYUMU

**Tarih** 06-04-2007 / 08-04-2007

**Yer** ANKARA

**Telefon** 0 (312) 454 00 00

**Başlık** Ankara Romatoloji Sempozyumu

**Tarih** 06-04-2007 / 06-04-2007

**Yer** Ankara

**E-Posta** sekreteryaya@romatoloji.org

**Başlık** IX Congress of Mediterranean Society of  
Ophthalmology 9. Akdeniz Ülkeleri  
Oftalmoloji Kongresi

**Tarih** 12-04-2007 / 14-04-2007

**Yer** Roma

**Başlık** Klinik Çalışmalar ve Nesnel Tıp 2007

**Tarih** 13-04-2007 / 15-04-2007

**Yer** Bodrum – Muğla

**E-Posta** sekreteryaya@romatoloji.org

**Başlık** 4. Ulusal Aile Hekimliği Günleri

**Tarih** 25-04-2007 / 29-04-2007

**Yer** Antalya

**Web** <http://www.ailehekimligi2007.org/>

**Başlık** Türk Toraks Derneği 10. Yıllık Kongresi  
**Tarih** 25-29 Nisan 2007  
**Yer** Antalya Sungate Port Royal Kongre Merkezi  
**Web** www.toraks.org.tr/kongre2007

**Başlık** 22. Antibiyotik ve Kemoterapi (ANKEM) Kongresi  
**Tarih** 29-04-2007 / 03-05-2007  
**Yer** Beldibi ANTALYA  
**İrtibat** ANKEM Derneği / Prof. Dr. Tansu Salman  
**Telefon** 0212 533 73 57  
**E-Posta** tsalman@istanbul.edu.tr  
**Web** http://www.ankem2007.org

**Başlık** İstanbul Üniversitesi Kardiyoloji Enstitüsü Günleri 2007  
**Tarih** 04-05-2007 / 06-05-2007  
**Yer** Dedeman Hotel İstanbul

**Başlık** 5. Temel Sağlık Hizmetleri Sempozyumu  
**Tarih** 10-05-2007 / 11-05-2007  
**Yer** Celal Bayar Üniv. Süleyman Demirel Kültür Merkezi  
**İrtibat** Celal Bayar Üniv. Tıp Fak.  
Halk Sağlığı AD,  
Manisa İl Sağlık Müdürlüğü,  
Manisa Tabip Odası  
**Web** http://www.manisatabip.org.tr

**Başlık** IV. Türk Göğüs Cerrahisi Kongresi  
**Tarih** 17-05-2007 / 20-05-2007  
**Yer** WOW Kremlin Palace-Antalya  
**Web** http://www.turkgoguscerrahisi.org/

**Başlık** 3. Ulusal Yoğun Bakım Enfeksiyonları Sempozyumu  
**Tarih** 18-05-2007 / 20-05-2007  
**Yer** Kapadokya DedemanOtel  
**Telefon** 0462 377 53 44  
**Faks** 0462 377 53 44  
**E-Posta** ybis2007@yahoo.com.tr  
**Web** www.ybis2007.org

**Başlık** 7. Adli Bilimler Sempozyumu: Çocuk İstismarı ve İhmaline Güncel Yaklaşımlar  
**Tarih** 24-05-2007 / 27-05-2007  
**Yer** Gaziantep Üniversitesi, Gaziantep  
**İrtibat** Yrd. Doç. Dr. Aysun Baransel İsrı  
**Telefon** 0342 3606060 / 76181  
**Faks** 0342 3385000  
**E-Posta** aybaransel@yahoo.com  
**Web** aybaransel@yahoo.com

**Başlık** Aydın Onkoloji Günleri “Klinik Onkolojide Güncel Tedaviler Sempozyumu”  
**Tarih** 24-05-2007 / 27-05-2007  
**Yer** Kuşadası – Aydın  
**İrtibat** Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Medikal Onkoloji Bilim Dalı Prof. Dr. Şükrü Boylu

**Başlık** 1. Egzersiz Fizyolojisi Sempozyumu  
**Tarih** 25-05-2007 / 26-05-2007  
**Yer** Konya  
**İrtibat** Prof. Dr. Hakkı Gökbel  
**Web** www.egzersizfizyolojisi.org

**Başlık** V.Congress of the  
BALKAN ASSOCIATION FOR  
PLASTIC, RECONSTRUCTIVE AND  
AESTHETIC SURGERY  
**Tarih** 27-05-2007 / 30-05-2007  
**Yer** Kuşadası  
**Web** <http://www.bapras2007.org>

**Başlık** V.Congress of the  
BALKAN ASSOCIATION FOR  
PLASTIC, RECONSTRUCTIVE AND  
AESTHETIC SURGERY  
**Tarih** 27-05-2007 / 30-05-2007  
**Yer** Kuşadası  
**İrtibat** Prof. Dr. Ali Barutçu  
**Web** <http://www.bapras2007.org>

**Başlık** 32. Bergama Uluslararası Grup  
Psikoterapileri Kongresi ve FEPTO  
Post Konferansı  
**Tarih** 30-05-2007 / 02-06-2007  
**Yer** Bergama Asklepion, İzmir  
**İrtibat** Dr. Emre Kapkın  
**E-Posta** [tezcan@dalyatur.com](mailto:tezcan@dalyatur.com)

**Başlık** ESSR / European Society of  
Musculoskeletal  
Radiology-14<sup>th</sup> Annual Meeting Avrupa  
Kas İskelet Radyolojisi Derneği -  
14. Yıllık Toplantısı  
**Tarih** 01-06-2007 / 02-06-2007  
**Yer** İzmir Hilton Hotel  
**İrtibat** Prof. Dr. Remide Arkun  
**Web** <http://www.essr2007.org>

**Başlık** EULAR 2007 the Annual European  
Congress of Rheumatology  
**Tarih** 13-06-2007 / 16-06-2007  
**Yer** Barselona, İspanya  
**E-Posta** [sekretery@romatoloji.org](mailto:sekretery@romatoloji.org)

**Başlık** 14 th Afro-Asian Congress of  
Ophthalmology 14. Afrika-Asya  
Oftalmoloji Kongresi  
**Tarih** 20-06-2007 / 25-06-2007

**Başlık** Hareket Kontrolü Genç Yaşam Kongresi  
**Tarih** 28-06-2007 / 01-07-2007  
**Yer** Divan Marmaris Mares Otel, Marmaris  
**İrtibat** Genç Yaşam Derneği  
**Telefon** 216 518 47 16 (pbx)  
**E-Posta** [www.gencyasam2007.com](http://www.gencyasam2007.com)

**Başlık** Hareket Kontrolü Genç Yaşam Kongresi  
**Tarih** 28-06-2007 / 01-07-2007  
**Yer** Divan Marmaris Mares Otel, Marmaris  
**İrtibat** Genç Yaşam Derneği  
**Telefon** 216 518 47 16 (pbx)  
**Faks** 216 366 44 85  
**E-Posta** [kongre@erato.com.tr](mailto:kongre@erato.com.tr)  
**Web** <http://www.gencyasam2007.com>

**Başlık** Ulusal Romatoloji 2007  
**Tarih** 01-09-2007 / 05-09-2007  
**Yer** Fethiye-Muğla  
**E-Posta** [sekretery@romatoloji.org](mailto:sekretery@romatoloji.org)

**Başlık** Dördüncü Ulusal Tıbbi Onkoloji Kongresi  
(UTOK)  
**Tarih** 05-09-2007 / 09-09-2007  
**Yer** WOW Kremlin Palace Hotel Aksu/Antalya  
**İrtibat** Prof. Dr. Süleyman Büyükberber  
**E-Posta** [buyukberber@gazi.edu.tr](mailto:buyukberber@gazi.edu.tr)

**Başlık** Annual (PRES) European Pediatric Rheumatology Society Congress  
**Tarih** 05-09-2007 / 09-09-2007  
**Yer** İstanbul  
**E-Posta** sekreteryaya@romatoloji.org  
**Başlık** 9<sup>th</sup> International Congress IOIS (International Ocular Inflammation) / 9.Uluslararası Oküler İnflamasyon Kongresi  
**Tarih** 17-09-2007 / 20-09-2007  
**Yer** Paris  
**Başlık** 3. Türk - Yunan Romatoloji Günleri  
**Tarih** 27-09-2007 / 30-09-2007  
**Yer** Kuşadası  
**E-Posta** sekreteryaya@romatoloji.org  
**Başlık** TÜSAD 29. Ulusal Kongresi - SOLUNUM 2007  
**Tarih** 28-31 Ekim 2007  
**Yer** Fethiye-Ölüdeniz  
**E-Posta** info@solunum.org.tr

**Başlık** ACR 2007 Annual Scientific Meeting  
**Tarih** 06-11-2007 / 11-11-2007  
**Yer** Boston, MA – ABD  
**E-Posta** sekreteryaya@romatoloji.org

**Başlık** Gaziantep FTR Günleri 3 \ "Romatizmal Hastalıklara  
**Tarih** 15-11-2007 / 17-11-2007  
**Yer** Gaziantep  
**İrtibat** Doç. Dr. Savaş Gürsoy  
**E-Posta** gursoysavas@hotmail.com

**Başlık** 8. Ankara Üroonkoloji Kursu  
**Tarih** 28-11-2007 / 02-12-2007  
**Yer** Sheraton Otel Ankara

**Başlık** 4. ULUSAL BAĞIMLILIK KONGRESİ  
**Tarih** 29-11-2007 / 02-12-2007  
**Yer** İzmir