

Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Hekimlerinin İş Doyumu Ve Tükenmişlik Düzeyleri

Mehmet Ali KURÇER

Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Halk sağlığı Anabilim Dalı ŞANLIURFA

ÖZET

Amaç:Bu çalışmanın amacı, Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi hekimlerinin iş doyumlarını, tükenmişlik düzeylerini ve etkileyen faktörleri belirlemektir.

Yöntem:Harran Üniversitesi Tıp Fakültesinde çalışmaya katılmayı kabul eden 135 hekime Minnesota İş Doyum ölçeği, Maslach Tükenmişlik Ölçeği ve sosyodemografik özellikler ile çalışma koşullarını sorgulayan bir anket uygulanmıştır.

Bulgular:Araştırmaya katılan hekimlerin iş doyumunu ölçeğinden aldıkları ortalama puan= 48.3 ± 0.8 , ortalama duygusal tükenme puanı= 17.4 ± 0.6 , ortalama duyarsızlaşma puanı= 6.8 ± 0.3 , ortalama kişisel başarı noksanlığı puanı ise= 20.7 ± 0.4 'dür. Hekimlerin yaş gruplarına cinsiyetlerine, medeni durumlarına, eşinin çalışıp çalışmamasına ve meslekte geçen sürelerine göre, iş doyumunu, duygusal tükenme, duyarsızlaşma ve kişisel başarı noksanlığı puan ortalamaları arasında anlamlı fark bulunmamıştır. Nöbet tutan hekimlerde tutmayan hekimlere göre, uzman hekimlerde uzmanlık öğrencisi hekimlere göre duygusal tükenme ve kişisel başarı noksanlığı puanları anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur. İş doyumunu puan ortalamaları, yönetici konumdaki hekimlerde diğer hekimlere göre anlamlı düzeyde yüksektir.

Sonuç: Harran Üniversitesi Tıp Fakültesinde görev yapan hekimlerin genel olarak düzeyde tükenmişlik yaşadıklarına karşın kişisel başarı konusunda yetersizlik hissetmektedirler.

Hekimlerin iş doyumunu puan ortalamalarının ise genel olarak düşük düzeyde olduğu görülmüştür.

Anahtar kelimeler: İş doyumunu, tükenmişlik, hekim

ABSTRACT

Job Satisfaction And Burnout Levels Of Physicians Working Harran University Faculty Of Medicine In Şanlıurfa

Aim: The purpose of this study is to measure Job satisfaction and burnout and to find out if there a relation among social/demographic characteristics in the medical doctors working Harran University Faculty of Medicine in Şanlıurfa, Turkey.

Method: The data was collected via a questionnaire for the social/demographic characteristics, Minnesota Job satisfaction and Maslach burnout scales were utilised for determining the level of job satisfaction among the 135 physicians who participated in the study.

Results: As a general mean of points the mean of emotional exhaustions was calculated as 17.4 ± 0.6 . The mean value of depersonalization was 6.8 ± 0.3 , the fallen personel accomplishment was 20.7 ± 0.4 . The average level of physicians' job satisfaction was determined as 48.3 ± 0.8 , burnout. Age, gender, marital status, whether employed or unemployed of husband or wife and duration of working were not associated with the level of job satisfaction and burnout. There was a significant difference between specialist and specialization student aspect of burnout. The rate of burnout was more in physicians who had night duties.

Job satisfaction was higher in the physicians working administrator than other physicians who had a other work status.

Conclusions: Although, physicians had had low point mean in emotional exhaustions depersonalization tests, They had had high point mean in fallen personel accomplishment. job satisfaction. It had seen that job satisfaction point mean was generally low.

Key word: physicians, Job satisfaction, burnout

Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi 2005;2(3):10-15

GİRİŞ

Kişilerin başarılı, mutlu, ve üretken olabilmeleri için en önemli gerekli koşullardan olan mesleki doyum, işin ve iş çevresinin değerlendirilerek

geliştirildiği duygusal bir tepkidir(1). Ücretlerin yükselme olanağı,yönetim tarzı , işin kişiye genel uyumu ve iş arkadaşlarıyla olan genel ilişkiler iş doyumunu etkileyen önemli etkenlerdir(2). Hekimlerin iş doyumunun

azalması da hasta memnuniyetini olumsuz etkilemektedir(3).

Tükenmişlik, kişinin işinin özgün anlamı ve amacından uzaklaşması ve hizmet götürdüğü insanlarla artık gerçekten ilgilenemiyor olması biçiminde tanımlanabilir ve yorgunluk hayal kırıklığı ile neticede iş bırakmayla sonuçlanır(4,5) . Tükenmede kimi sosyo demografik ve işle ilgili değişkenlerin önemli olduğu belirlenmiştir.

İş yükünün ağır, günlük çalışma süresinin uzun olup çalışma koşullarının olumsuz olarak algılanması da tükenmeyi etkilemektedir(6,7).

Duyarsızlaşma, alışanların hizmet verdikleri kişilere birer insan yerine nesne gibi davranmalarıyla kendini gösterir. Kişisel başarıda düşme işe ve iş gereği karşılaşılan kişilerle ilişkilere bağlı başarı ve yeterlilik duygularında azalma ile ortaya çıkar. Tükenme sonucunda yaratıcılık yok olur, daha iyisi için uğraş verilmez. Ne yaparsa yapsın, ne denli çabalarsa çabalasın durumda bir değişiklik yaratamadığı algısının kişide yarattığı bir yılgınlıktır(8,9). Kişi işinde ilerlemediğini, hatta gerilediğini düşünür, harcadığı çabanın bir işe yaramadığına inanır, gizilgücünün (potansiyel) yetersizliğini görüp yılgınlığa düşer(10). Meslek dışı yaşamı doğrudan etkileyen sürekli özveri gerektiren hekimlik mesleğinde, iş doyumunu büyük önem kazanmaktadır(11). Bu çalışmanın amacı, Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Hekimleri'nin iş doyumunu, tükenmişlik ve kişisel başarı noksanlığı düzeylerini ve etkileyen faktörleri belirlemektir.

YÖNTEM

Harran Üniversitesi Tıp Fakültesinde görev yapan 216 hekimden, çalışmaya katılmayı kabul eden, 135'ine (% 62.5) yüz yüze görüşme tekniği ile Minnesota İş Doyum Ölçeği, Maslach Tükenmişlik Ölçeği ve araştırmacı tarafından geliştirilen sosyodemografik özellikler ve çalışma koşullarını sorgulayan bir anket

Tablo1 Hekimlerin bazı sosyodemografik ve mesleki özelliklerine göre İş doyumunu ve Tükenmişlik anketlerinin alt gruplarından aldıkları puan ortalamaları

uygulanmıştır. Minnesota İş Doyum ölçeği; 20 sorudan oluşan 5'li likert sisteminde 20-100 arasında puan alınabilen ve puan arttıkça iş doyumunun arttığını gösteren bir ölçektir(12). Maslach Tükenmişlik Ölçeği ise yine 5'li likert sisteminde, duygusal tükenme, duyarsızlaşma ve kişisel başarı noksanlığını ölçen 22 sorudan oluşmaktadır(13).

Verilerin analizinde SPSS 12 paket programı yardımı aritmetik ortalamalar arasındaki farklar student T testi ile analiz edilmiş. Ortalamalar±standart sapma şeklinde verilmiştir.

BULGULAR

Araştırmaya katılan 136 hekimden %74'ü erkek, %26'sı kadındır. Hekimlerin %64'ü evlidir ve %72'sinin çocuğu vardır. Evli hekimlerin %34'ünün eşleri herhangi bir işte çalışmamaktadır. Çalışmaya katılan hekimlerin %76.3'ü araştırma görevlisi, %16.3'ü öğretim üyesi, %7.4'ü pratisyen hekim olarak çalışmaktadır. Araştırmaya katılan hekimlerin yaş ortalaması 30.7±0.5'dur.

Araştırmaya katılan hekimlerin iş doyumunu ölçeğinden aldıkları puan 48.3±0.8'dir. İş doyumunu ölçeğinden alınan puanlara göre, hekimlerin %18.5'inin iş doyumunu yüksek düzeyde iken, %28.8'i orta, %52.7'si ise düşük düzeye sahiptir. Tükenmişliğinin alt göstergelerinden olan ortalama duygusal tükenme puanı 17.4±0.6, ortalama duyarsızlaşma puanı 6.8±0.3, ortalama kişisel başarı noksanlığı puanı ise 20.7±0.4'dür. Duygusal tükenme puanları, hekimlerin %80.3'ünde düşük, %8.9'unda orta ve %9.1'inde yüksek düzeydedir. Duyarsızlaşma puanları ise hekimlerin %63.7'sinde düşük, %27'sinde orta ve %9.3'ünde yüksek düzeydedir. Kişisel başarı noksanlığı ise hekimlerin %67.8'inde yüksek, %22.1'inde orta, %8.3'ünde ise düşük düzeydedir.

| Hekimlerin Özellikleri | | İş doyumunu | Duygusal Tükenme | Duyarsızlaşma | Kişisel Başarı Noksanlığı |
|------------------------|--------------------|-------------|------------------|---------------|---------------------------|
| Yaş Grupları | 29 yaş ve altı | 47.4±1.2 | 17.3±1.2 | 7±0.4 | 20±0.7 |
| | 30 yaş ve üzeri | 48.7±1.1 | 17.5±0.7 | 6.7±0.3 | 21±0.4 |
| Cinsiyet | Erkek | 48.5±1.0 | 17.1±0.6 | 6.9±0.4 | 20.7±0.7 |
| | Kadın | 48.4±1.6 | 18.1±1.7 | 5.8±0.3 | 21.2±0.4 |
| Medeni durum | Evlü | 47.9±1.1 | 18.1±0.7 | 6.7±0.4 | 20.8±0.7 |
| | Bekar | 49.0±1.3 | 16.1±1.2 | 7.0±0.3 | 20.6±0.4 |
| Eşi | Çalışıyor | 48.2±1.3 | 18.5±0. | 6.4±0.4 | 21.2±0.5 |
| | Çalışmıyor | 46.0±2.6 | 17.8±0.7 | 6.9±0.3 | 19.9±0.9 |
| Nöbet | Tutuyor | 48.2±1.0 | 18.4±1.0 | 6.7±0.4 | 21.2±0.4 |
| | Tutmuyor | 48.6±2.0 | 13.8±1.7 | 6.7±0.6 | 19.0±0.9 |
| Statü | Uzman | 47.1±1.1 | 19.1±0.9 | 6.6±0.4 | 20.8±0.6 |
| | Uzmanlık öğrencisi | 51.6±1.3 | 15.8±1.2 | 7.2±0.3 | 21.6±0.6 |
| Meslek Süresi | 9 yıl ve altı | 47.7±1.0 | 17.9±0.7 | 7.0±0.3 | 20.7±0.4 |
| | 10 yıl ve üzeri | 49.8±1.6 | 16.0±1.1 | 6.2±0.5 | 20.8±0.8 |
| Yönetim Görevi | Var | 56.2±3.5 | 14.3±1.9 | 5.3±1.0 | 20.7±1.5 |
| | Yok | 49.8±0.9 | 17.7±0.6 | 6.9±0.3 | 20.8±0.4 |

Tablo 1’de görüldüğü gibi, hekimlerin yaş gruplarına cinsiyetlerine, medeni durumlarına, eşin çalışıp çalışmamasına ve meslekte geçen sürelerine göre, iş doyumunu, duygusal tükenme, duyarsızlaşma ve kişisel başarı noksanlığı puan ortalamaları arasında anlamlı fark bulunmamıştır ($p>0.05$). Nöbet tutan hekimlerde tutmayan hekimlere göre, uzman hekimlerde uzmanlık öğrencisi hekimlere göre duygusal tükenme (sırası ile $p=0.004$, $p=0.03$) ve kişisel başarı noksanlığı puanları (sırası ile $p=0.02$,

$p=0.03$) anlamlı düzeyde yüksek iken, iş doyumunu ve duyarsızlaşma puan ortalamaları arasında anlamlı fark bulunmamıştır ($p>0.05$). Yönetim görevi bulunan hekimler ile bulunmayan hekimler arasında, duygusal tükenme, duyarsızlaşma ve kişisel başarı noksanlığı puan ortalamaları arasında anlamlı fark bulunmazken ($p>0.05$), iş doyumunu puan ortalamaları, yönetici konumdaki hekimlerde diğer hekimlere göre anlamlı düzeyde yüksektir. ($p=0.004$).

Tablo 2 Hekimlerin bazı tutum ve davranışlarına göre İş doyumunu ve Tükenmişlik anketlerinin alt gruplarından aldıkları puan ortalamaları

| Hekimlerin Tutumları | İş doyumunu | | Duygusal Tükenme | | Duyarsızlaşma | | Kişisel Başarı Noksanlığı | |
|---------------------------|-------------|------|------------------|------|---------------|-------|---------------------------|------|
| | F | P | F | P | F | P | F | P |
| Sigara | 1.9 | 0.13 | 1.8 | 0.14 | 4.4 | 0.005 | 0.7 | 0.50 |
| Alkol | 1.4 | 0.22 | 1.8 | 0.12 | 1.1 | 0.32 | 0.2 | 0.88 |
| Hobi | 1.1 | 0.36 | 2.3 | 0.03 | 0.64 | 0.69 | 2.7 | 0.01 |
| Gelirin gideri Karşılması | 4.7 | 0.03 | 1.3 | 0.24 | 0.08 | 0.77 | 3.2 | 0.07 |

Tablo 2’de görüldüğü gibi sigara ile duyarsızlaşma arasında, hekimin kendisine ait bir hobisinin olmasının duygusal tükenme ve kişisel başarı noksanlığı ile, gelirin gideri

karşılmasının iş doyumunu arasında anlamlı ilişki bulunurken, alkol kullanımı ile hiçbir değişken arasında anlamlı ilişki

bulunmamıştır.

Tablo 3’de hekimlerin iş doyumu ve tükenmişlik anketlerinin alt gruplarından aldıkları puan ortalamalarının kendi içindeki korelasyonları verilmiştir. Duygusal tükenme ile iş doyumu ve

duyarsızlaşma arasında ilişki saptanmışken, kişisel başarı noksanlığı ile diğer değişkenler arasında ilişki saptanmamıştır.

Tablo 3. Hekimlerin İş Doymu ve Tükenmişlik anketlerinin alt gruplarından aldıkları puan ortalamalarının kendi içindeki korelasyonları

| | Duygusal Tükenme | | Duyarsızlaşma | | Kişisel Başarı Noksanlığı | | İş doyumu | |
|---------------------------|------------------|--------|---------------|--------|---------------------------|-------|-----------|--------|
| | R | P | R | P | R | P | R | P |
| Duygusal Tükenme | 1 | | 0.315 | 0.0001 | 0.106 | 0.133 | -0.279 | 0.0001 |
| Duyarsızlaşma | 0.315 | 0.0001 | 1 | | 0.021 | 0.766 | -0.120 | 0.104 |
| Kişisel Başarı Noksanlığı | 0.106 | 0.133 | 0.022 | 0.766 | 1 | | 0.118 | 0.110- |
| İş doyumu | -0.279 | 0.0001 | 0.120 | 0.104 | 0.118 | 0.110 | 1 | |

Hekimlerin %43’ü şimdi olsa bu mesleği seçmezdim, %64’ü ise çocuğumun hekim olmasını istemiyorum şeklinde yanıtlar vermişlerdir. Hekimlerin %19’u ise şu an çalıştığı görevinden ayrılmayı düşündüğünü söylemişlerdir. Hekimlerin %65’i işyerinde görev ve sorumlulukların belirli olmadığını, %90’ını da işyerinin fiziksel şartlarının yetersiz olduğunu belirtirlerken, iş yeri koşullarından memnun olmadığını belirten hekimler %74’dür.

TARTIŞMA

İş doyumu ölçeğinden alınan puanlara göre, hekimlerin yarısından çoğu düşük düzeyde iş doyumuna sahiptir. Bu bulgu, Musal ve arkadaşlarının İzmir’de Devlet ve SSK hastanelerindeki hekimlerin iş doyum puanları ile uyumludur(11). Buna karşın Trabzon Malatya ve İstanbul’da yapılan araştırmalarda hekimlerin iş doyum puanları orta düzeyde, Konya’da yapılan çalışmada ise yüksek düzeyde bulunmuştur(14-17). Bölgeler arasındaki bu farklılıklar, iş doyumunda ücret,yönetim, işin kişiye uygunluğu ve iş arkadaşlarıyla ilişkiler yanında yaşanan bölgesel farklılıklarında etkili olabileceğini düşündürmektedir.

Tükenmişlik düzeyini gösteren duyarsızlaşma ve duygusal tükenme ortalamaları, Özyurt’un İstanbul’daki çalışması ile uyumlu olarak düşük düzeyde bulunmuştur. Ancak diğer bir tükenmişlik düzeyi göstergesi olan kişisel başarı noksanlığı ortalama puanı İstanbul’da ki hekimlerin aksine yüksektir(16). Bu çalışmaya katılan hekimlerin tükenmişlik düzeyinin dünyanın çeşitli yerlerindeki hekimlerin tükenmişlik düzeylerinden düşük olması yine bölgesel bir farklılık olarak açıklanabilir(3). Hekimlerde genel olarak tükenmişlik göstergeleri düşük olmasına karşın kişisel başarı noksanlığı puanlarının yüksek olması, çalışmanın yapıldığı hastaneye özgü bir durumdur ve hekimlerde yaygın bir yetersizlik duygusunu yansıtmaktadır.

Hekimlerin yaş gruplarına cinsiyetlerine, medeni durumlarına, eşin çalışıp çalışmamasına ve meslekte geçen sürelerine göre, iş doyumu, tükenmişlik puan ortalamaları arasında anlamlı fark bulunmamıştır.Ülkemizde yapılan çeşitli çalışmalarda bu değişkenler konusunda farklı bulgulara rastlamaktayız. Bu çalışmayla uyumlu olarak bir çok çalışmada iş doyumu ile cinsiyet arasında ilişki bulunmazken, Ergin tükenmişliğin kadınlarda, Karlıdağ’da duyarsızlığın erkeklerde daha fazla görüldüğünü bildirmiştir(7,14,16).

Özyurt'un aksine bu çalışmada yaşın iş doyumu ve tükenmişlik üzerine etkisi saptanmamıştır. Medeni durum ile iş doyumu ve tükenmişlik ilişkisinin bulunmayışı Karlıdağ ve Özyurt'un çalışmalarıyla uyumludur(14,16).

Nöbet tutan hekimlerde tutmayan hekimlere göre tükenmişlik düzeyinin yüksek bulunması Özyurt ve Aslan'ın çalışması ile uyumludur. Nöbet tutmanın aşırı iş yükü, stres, nöbet ertesi iznin olmaması ve uykusuzluğun tükenmişliğin yükselmesinde olası nedenler olduğu düşünülebilir(16,18).

Yönetim görevi bulunan hekimler ile bulunmayan hekimler arasında iş doyumu puan ortalamalarının yüksek bulunması, Bodur ve arkadaşlarının çalışması ile uyumlu olup bağımsız karar alma, statü sahibi olma gibi özelliklerin kazanılmasına bağlanabilir.

Hekimlerin bazı tutum ve davranışlarının iş doyumu ve tükenmişlik üzerine etkileri incelendiğinde, sigara, alkol kullanma ve bir hobinin olması iş doyumunda etkili değilken, hekimin gelirinin giderini karşılayabilme becerisi iş doyumunda anlamlı bir faktör olarak bulunmuştur. Hekimin bir hobisinin olması tükenmişlik puanlarını anlamlı düzeyde azaltma da etkili bulunurken, hekimlerde sigara içme durumu da tükenmişliğin bir göstergesi olan duyarsızlaşma puanlarında anlamlı düzeyde arttırmıştır.

Özyurt'un çalışması ile uyumlu olarak, duygusal tükenme ile iş doyumu ile arasında negatif, duyarsızlaşma arasında ise pozitif ilişki bulunmuştur(16). Dolayısı ile duyarsızlaşmanın artması duygusal tükenmeyi arttırmakta, bu ise iş doyumunu azaltmaktadır.

SONUÇ

Harran Üniversitesi Tıp Fakültesinde görev yapan hekimlerde sevindirici olarak, düşük tükenmişlik düzeyleri olmasına karşın, hekimler kişisel başarı konusunda ileri düzeyde yetersizlik hissetmektedirler.

Hekimlerin başarı, mutluluk, ve üretkenliğinin göstergesi olan iş doyumları ise genel olarak düşük düzeydedir.

KAYNAKLAR

- 1.Bowling A.Measuring Health.Open University press: 1993: 230.
- 2.Çelik Siş doyumu ve üdünün verimlilik üzerine etkileri. M.Ü.Sosyal Bilimler Enstitüsü, Yayınlanmamış yüksek lisans tezi İstanbul 1999
- 3.Cozens C.F. The Psychological Problems of Doctors. John Willey&Sons Inc.1.th Edit.New York 2000: 80-89
- 4.Berns SS, „Job satisfaction and Conflict management, Third Edition, Toronto: The Mosby Company, (1984), 132.
- 5.Maslach C.The Client Role of Staff Burnout, J.Soc.Issues1976; 34:111-124
6. Aslan SH, Gürkan SB, Alparlan ZN ve ark: Tıpta uzmanlık öğrencisi hekimlerde tükenme düzeyleri. Türk Psikiyatri Dergisi 1996; 7: 39-45.
- 7.Ergin C: Doktor ve hemşirelerde tükenmişlik ve Maslach Tükenmişlik Ölçeğinin uyarlanması. VII. Ulusal Psikoloji Kongresi Bilimsel Çalışmaları, Bayraktar R, Dağ İ (eds): Ankara, Türk Psikologlar Derneği Yayını, 1993; 143-154.
- 8.Çam O: Tükenmişlik envanterinin geçerlik ve güvenilirliğinin araştırılması. VII. Ulusal Psikoloji Kongresi Bilimsel Çalışmaları, Bayraktar R, Dağ İ (eds): Ankara, Türk Psikologlar Derneği Yayını, 1993; s 155-160.
- 9.Düzyürek S, Ünlüoğlu G: Hekimde tükenmişlik sendromu. Psikiyatri Bülteni 1992; 1: 108-113.
- 10.Torun A: Stres ve tükenmişlik in Tevrüz S (ed): Endüstri ve Örgüt Psikolojisi, Türk Psikologlar Derneği Yayını, 1996; 43-53.
- 11.Musal B, Elçi ÖÇ, Ergin S. Uzman hekimlerde mesleki doyum.Toplum ve Hekim.1195;10 (68):2-7
- 12.Baycan A.F. Analysis of Several affects of Job Satisfaction between different Occupational Groups.Boğaziçi University Institute of Social science.1985(Basılmamış Yüksek Lisans Tezi)
- 13.Ergin C.Doktor ve hemşirelerde Maslach Tükenmişlik Ölçeğinin uyarlanması. Ankara Türk Psikologlar Derneği Yayını.1993.
- 14.Karlıdağ R.Hekimlerde iş doyumu ve tükenmişlik düzeyi.Türk Psikiyatri Dergisi. 2000;11:1:49-57
- 15.Torun P. Türkiye’de ve İngiltere’de farklı pozisyonlarda görev yapan hekimlerin iş doyumuna ilişkin karşılaştırmalı bir çalışma. KTÜ.Tıp Fakültesi Uzmanlık Tezi.1998.Trabzon. Danışman O.Hayran)

16. Ali Özyurt. İstanbul hekimlerinin iş doyumu ve tükenmişlik düzeyleri. Marmara Üniversitesi Sağlık Bilimler Enstitüsü, Yayınlanmamış yüksek lisans tezi 2003
17. Bodur S. Sağlık Yöneticilerinde iş doyumu. Genel Tıp Dergisi 1997;(7):1:12-14
18. Aslan H. Tıpta uzmanlık öğrencisi hekimlerde tükenme düzeyleri. Türk Psikiyatri Dergisi. 1996. 7. 1. 3 9-45

Yazışma Adresi:

Yrd. Doç. Dr. Mehmet Ali KURÇER
Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi
Halk Sağlığı AD. Yenişehir
Şanlıurfa
Tel: 0414 3128456 (2317)
kurcer@harran.edu.tr

Obstetrik Anestezide Epidural Ropivakaine Fentanil İlavesinin Etkileri

Mustafa CENGİZ, Cevdet BECERİK, SÜLEYMAN GANİDAĞLI, Zeynep BAYSAL
Harran Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı ŞANLIURFA

ÖZET

Amaç: Bu çalışmada, sezaryen ameliyatında, epidural anestezide ropivakaine fentanil ilavesinin anne ve bebek üzerine etkileri araştırıldı.

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya ASA I-II risk grubunda, 17-40 yaşları arasında, 50 hasta alındı. Grup I' e (n=25), %7.5' luk 18 mL ropivakain + 2 mL (100 mcg) fentanil, Grup II' ye (n=25), %7.5' luk 18 mL ropivakain + 2 mL serum fizyolojik uygulandı. Hemodinamik ve solunumsal parametreler 1, 3, ve 5. dakika ve izleyen her 5 dakikada bir kaydedildi. Annenin sedasyon derecesi, görsel ağrı skalası (VAS) skorları, duyuşsal ve motor blok düzeyleri, maksimum duyuşsal bloğa ulaşma süresi kaydedildi. Duyuşsal bloğun iki segment gerileme zamanı kaydedildi. Bebeğin umbilikal arterinden kan gazları analizi ve APGAR skorları (1-5 dak.) kaydedildi. Postoperatif hasta kontrollü epidural morfin analjezisi uygulandı. İlk analjezik gereksinim süresi ve 24 saatlik toplam morfin tüketimler kaydedildi.

Bulgular: Hemodinamik veriler ve intraoperatif VAS değerleri gruplar arasında benzerdi. Duyuşsal ve motor blok dereceleri her iki grupta benzerdi. Grup I' de intraoperatif 45. dakika sonrasında başlayan ve postoperatif 30. dakikaya kadar süren anlamlı bir sedasyon artışı mevcuttu ($p<0.05$). Maksimum duyuşsal blok düzeyleri gruplar arasında benzer olmasına rağmen duyuşsal bloğun iki segment gerileme zamanı ve ilk analjezik gereksinim zamanı Grup I' de daha uzundu ($P<0.05$). Postoperatif morfin gereksinimi Grup II' de anlamlı olarak daha fazlaydı. Bebeklerin kan gazları analizi ve APGAR skorları ile annede oluşan yan etkiler her iki grupta benzerdi.

Sonuç: Epidural ropivakaine fentanil ilavesi, anne ve bebek üzerine ilave yan etkilere neden olmaksızın etkili bir postoperatif analjezi sağlamaktadır.

Anahtar kelimeler: Epidural anestezi, ropivakain, fentanil, sezaryen.

ABSTRACT

A comparison of epidural ropivacaine and ropivacaine with fentanyl for elective caesarean section

Objective: To investigate the effects of fentanyl added ropivacaine in epidural anesthesia on maternal and neonatal outcome during elective caesarean section.

Methods: Fifty ASA I-II pregnant (17-40 years) undergoing elective caesarean section were enrolled to study. In Group I (n=25) pregnant received epidural 7.5% ropivacaine (18 mL) + fentanyl 100 mcg (2 mL), while Group II (n=25) received 7.5% ropivacaine (18 mL) + 0.9% saline (2 mL). Hemodynamic and respiratory changes were measured before and 1, 3, 5 min after epidural anesthesia and every 5 min. Sedation scores, visual analog scale (VAS) scores, sensory and motor blockade levels and side effects were also recorded. Neonatal outcome was assessed by APGAR score (1-5 min) and blood gas analyses performed at umbilical artery after childbirth. Maximum sensorial block level and times to two segment regression of sensory block were recorded. A patient controlled epidural morphine analgesia regimen was used for postoperative 24 h. Time to first analgesic use and total morphine consumption was also recorded.

Results: Hemodynamic and respiratory changes, motor and sensory block levels were similar between groups. There was more sedated patient in Group I during 45 min after epidural anesthesia and postoperative first 30 min. Times to reaching maximum sensory block were similar between groups. However, time to two segment regression of sensory block and first analgesic use were significantly longer in Group I ($P<0.05$). Total morphine consumption in Group I were less than Group II ($P<0.05$). Blood gas analysis and APGAR scores of newborns and maternal side effects were similar.

Conclusions: Epidural fentanyl added to ropivacaine provides better postoperative analgesia without neonatal and maternal side effects.

Key words: Epidural anesthesia, ropivacaine, fentanyl, cesarean section.

Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi 2005;2(3): 16-20.

GİRİŞ

Sezaryen ameliyatı anestezisi, aynı anda iki canlıyı ilgilendiren özel bir durum olduğundan diğer anestezi tekniklerinden ayrı tutulur. Bölgesel anestezi yöntemlerinin anne ve bebek açısından genel anestezi uygulamasına göre daha emniyetli ve yararlı olduğu bildirilmekte ve sıklıkla epidural anestezi tekniği tercih edilmektedir ⁽¹⁾.

Ropivakain uzun etkili, amid yapısında, klinik kullanımı yeni sayılabilecek bir lokal anestetik ajandır. Kimyasal yapı, farmakokinetik ve farmakodinamik özellikleri bupivakaine benzemektedir ⁽²⁾. Santral sinir sistemi ve kalp üzerine daha az toksik olduğu, daha az motor blokaj yaptığı bildirilmiştir. Obstetrik anestezide kullanılan diğer lokal anestetik ajanlara göre anne ve bebek için daha güvenli olduğu bildirilmiştir ⁽³⁻⁸⁾.

Çalışmamızda, elektif sezaryen ameliyatlarında, ropivakaine fentanil ilavesi ile oluşturulan epidural anestezinin postoperatif analjezi ve anne-bebek üzerine etkilerinin araştırılması amaçlandı.

GEREÇ VE YÖNTEM

Fakülte etik kurulu ve hastaların yazılı onamları çalışma öncesinde alındı. Anestezi risk grubu ASA I-II olan, 17-40 yaşları arasında miadında ve obstetrik komplikasyonu bulunmayan, elektif sezaryen ameliyatı planlanan 50 gebe çalışmaya alındı. Hastalar bilgisayar tabanlı rasgele sayı üreten bir programla 25 kişilik iki gruba ayrıldı.

Tüm gebelere, epidural anesteziden önce 20 G çapında intravenöz kanül takılarak, 10 mL/kg dozunda Ringer laktat solüsyonu 30 dakikada gidecek şekilde verildi. Hastaların bazal hemodinamik ve solunumsal değerleri (kalp atım hızı, sistolik kan basıncı, diastolik kan basıncı, periferik oksijen saturasyonu), otomatik bir monitör (Datex-Ohmeda, AS/3 monitör, Helsinki, Finlandiya) tarafından kaydedildi.

Sol lateral dekübit pozisyonunda epidural katater takılması planlanan hastalara, cilt antisepsisi sonrasında, epidural uygulama yerine 2 mL %2'lik lidokain ile cilt ve cilt altı dokular için lokal anestezi sağlandı. Orta hat yaklaşımı ile L₃₋₄ veya L₄₋₅ seviyelerinden 16 G Touhy iğne ile rezistans kaybı yöntemi kullanılarak epidural mesafeye ulaşıldı. Yumuşak uçlu 18 G epidural katater sefale

doğru yönlendirilerek yerleştirildi. Epidural test dozu amacıyla 40 mg lidokain +15 mcg adrenalın toplam 3 mL içinde verildi. Dural ponksiyon, kataterin epidural venlere migrasyonu gibi komplikasyonlar gelişen olgular çalışma dışı bırakıldı. Epidural anestezi amacıyla, Gurup I' e, 18 mL %7.5' luk ropivakain + 2 mL (100 mcg) fentanil, Gurup II' ye 18 mL %7.5'luk ropivakain + 2 mL serum fizyolojik uygulandı. Epidural çalışma ilaçları bağımsız bir kişi tarafından daha önceden 20 mL' lik enjektörlerde hazırlanıp kapalı zarflarda uygulayıcılara verildi. Epidural uygulama öncesi ve epidural uygulama sonrası 1, 3 ve 5 dakikalarda ve takip eden zamanlarda her 5 dakikada bir hemodinamik ve solunumsal parametreler değerlendirildi. İntraoperatif hipotansiyon gelişen hasta sayıları ve uygulanan intravenöz efedrin dozları kaydedildi. Duyusal blok düzeyleri iğne batırma yöntemi (pin prick) ile tespit edildi. Motor blok düzeyini ölçmek için 4 basamaklı modifiye Bromage motor blok skalası kullanıldı. On santimetrelilik görsel ağrı skalası (VAS) skorları ile hastaların duydukları ağrı düzeyleri ölçüldü. Sedasyon düzeyleri için 4 basamaklı sedasyon skalası (1=hasta tamamen uyanık, 4=hasta uyuyor) kullanıldı. Duyusal bloğun olduğu en üst dermatom ve maksimum sensoriyel bloğun iki segment gerileme zamanı ölçüldü. Sezaryen ameliyatı ile doğum yaptırdıktan sonra, göbek kordonundan kan gazları analizi yapıldı. Yenidoğanların APGAR skorlarına 1 ve 5. dakikalarda bakıldı. Ameliyat sonrası ilk analjezik gereksinim zamanı kaydedildi. Postoperatif analjezi amacıyla epidural morfin hasta kontrollü analjezi (HKA) yöntemi ile uygulandı (0.2 mg.mL⁻¹ morfin içeren solüsyondan, yükleme dozu için 10 mL, bolus doz için 5 mL kullanıldı. Kilitli kalma süresi 30 dak. 4 saat limiti 4 mg şeklinde HKA protokolü uygulandı). Postoperatif 24 saatteki toplam morfin tüketimi kaydedildi. İntraoperatif ve postoperatif görülen yan etkiler kaydedildi.

İstatiksel değerlendirmede, parametrik veriler Student t testi ile tekrarlayan ölçümler; tekrarlı ölçümlerde varyans analizi ile parametrik olmayan veriler ise (sedasyon skoru, bromage motor blok skalası) Mann-Whitney U testi ve χ^2 ile değerlendirildi. $P<0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. İstatistiksel analizler bilgisayar ortamında SPSS for Windows (SPSS Standart version Release 9.0,

SPSS Inc., Chicago, Illinois, USA) programıyla yapıldı.

Grupların demografik özellikleri benzerdi (tablo1)

BULGULAR

Tablo 1. Grupların demografik verileri (ortalama \pm SD).

| | Grup I (n=25) | Grup II (n=25) | P |
|-----------------------|--------------------------|---------------------------|----------|
| Yaş (yıl) | 29 \pm 5 | 29 \pm 4 | 0.74 |
| Kilo (kg) | 76 \pm 7 | 77 \pm 8 | 0.62 |
| Boy (cm) | 163 \pm 5 | 164 \pm 4 | 0.53 |
| Sezaryen süresi (dak) | 44 \pm 11 | 45 \pm 12 | 0.71 |

Tüm hastalarda başarılı bir epidural anestezi düzeyi (T₃ - T₄ duyuşal bloğu) sağlandı. Hiçbir hastada intraoperatif ek lokal anestetik

gereksinimi duyulmadı. Motor blok düzeyleri gruplar arasında benzerdi (tablo 2).

Tablo 2. İntraoperatif modifiye Bromage motor blok skalası skorlarına göre hasta dağılımları

| Bromage motor blok skoru | 20. dak. | | 40. dak. | | 60. dak. | |
|--------------------------|-------------------------|--------------------------|-------------------------|--------------------------|-------------------------|--------------------------|
| | Grup I n (%) | Grup II n (%) | Grup I n (%) | Grup II n (%) | Grup I n (%) | Grup II n (%) |
| 0 | 11 (44) | 12 (48) | 12 (48) | 14 (56) | 19 (76) | 18 (72) |
| 1 | 9 (36) | 10 (40) | 11 (44) | 9 (36) | 6 (24) | 7 (28) |
| 2 | 4 (16) | 3 (12) | 2 (8) | 2 (8) | 0 | 0 |
| 3 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |

Grup I' de intraoperatif 45. dakika sonrasında başlayan ve postoperatif 30. dakikaya kadar

süren anlamlı bir sedasyon artışı mevcuttu (p<0.05; Tablo 3-4).

Tablo 3. İntraoperatif sedasyon skorlarına göre hasta dağılımı.

| Sedasyon skoru | 15. dak. | | 45. dak. | | 60. dak. | |
|----------------|-------------------------|--------------------------|-------------------------|--------------------------|-------------------------|--------------------------|
| | Grup I n (%) | Grup II n (%) | Grup I n (%) | Grup II n (%) | Grup I n (%) | Grup II n (%) |
| 1 | 20 (80) | 22 (88) | 7 (28)* | 19 (76) | 7 (28)* | 20 (80) |
| 2 | 5 (20) | 3 (12) | 16 (64)* | 6 (24) | 17 (68)* | 5 (20) |
| 3 | 0 | 0 | 2 (8) | 0 | 1 (4) | 0 |
| 4 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |

* Gruplar arası anlamlı farklılık, P<0.05

Tablo 4. Postoperatif sedasyon skorlarına göre hasta dağılımı.

| Sedasyon skoru | 15. dak. | | 30 dak. | | 45 dak. | |
|----------------|-------------------------|--------------------------|-------------------------|--------------------------|-------------------------|--------------------------|
| | Grup I n (%) | Grup II n (%) | Grup I n (%) | Grup II n (%) | Grup I n (%) | Grup II n (%) |
| 1 | 15 (60)* | 23 (92) | 16 (64)* | 25 (100) | 23 (92) | 25 (100) |
| 2 | 10 (40)* | 2 (8) | 9 (36)* | 0 | 2 (8) | 0 |
| 3 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 4 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |

* Gruplar arası anlamlı farklılık, P<0.05.

Maksimum duyuşal bloğa ulaşma sũresi gruplar arasında benzerdi (Grup I=17 ± 6 dak., Grup II=21 ± 9 dak.). Ancak duyuşal bloğun iki segment gerilemesi zamanı Grup I' de daha uzundu (tablo 5).

Tablo 5. Duyuşal blok Ȗzellikleri ve postoperatif analjezik gereksinimi (ortalama ± SD).

| | Grup I (n=25) | Grup II (n=25) | P |
|--|--------------------------|---------------------------|----------|
| Maksimum duyuşal bloğa ulaşma sũresi (dak) | 17 ± 6 | 21 ± 9 | 0.06 |
| Duyuşal bloğun iki segment gerileme zamanı (dak) | 154 ± 39* | 113 ± 34 | 0.02 |
| İlk analjezik gereksinim sũresi (dak) | 195 ± 41* | 153 ± 34 | 0.03 |
| Postoperatif epidural morfin gereksinimi (mg) | 4.52 ± 2.2* | 6.72 ± 2.89 | 0.01 |

*Gruplar arası anlamlı farklılık, $P<0.05$.

Her iki grupta intraoperatif VAS değerleri benzerdi. Ancak postoperatif epidural morfin gereksinimi Grup II' de daha anlamlı olarak daha yũksek bulundu ($P<0.05$; tablo 4).

İntraoperatif ve postoperatif hemodinamik ve solunumsal değişiklikler açısından gruplar arasında fark yoktu. Epidural anestezi sonrası her iki grupta da on hastada hipotansiyon atağı gȖzlendi. İnvaziv efedrin uygulanma dozu gruplar arasında benzerdi. GȖbek kordonundan alınan kan gazları analizleri ve yenidoğanların 1 ve 5. dakika APGAR skorları açısından gruplar arasında farklılık saptanmadı. Hipotansiyon, bulantı ve kusma gibi yan etkiler gruplar arasında benzer olup, hastalarda çalışma ilaçlarına bağlı ciddi bir yan etki gȖzlenmedi.

TARTIşMA

Sezaryen ile doğum gũnũmũzde birçok merkezde epidural anestezi kavramı ile birlikte anılır olmuştur. Epidural anestezi tekniği ile lokal anestetik ve opiyoid kombinasyonunun uygulanması konforlu ve gũvenilirdir ⁽³⁾. Çalışmamızda, epidural ropivakaine fentanil ilavesinin, anne ve bebek Ȗzerine ilave yan etkilere neden olmaksızın etkili bir postoperatif analjezi sağladığı gȖrũldũ.

Ropivakain, uzun etkili, amid yapıda bir lokal anestetiktir. Dũřuk yoğunluklarda etkili anestezi oluştururken, motor blok yapıcı etkisi azdır ⁽²⁾. Çalışmamızda, bũtũn hastalarda yeterli bir epidural anestezi dũzeyi sağlandı. Ropivakainin motor blok yapıcı etkisi Bromage motor blok skalasına gȖre değerlendirildi ve hastaların çoğunda intraoperatif motor blok dũzeylerinin hafif derecelerde olduğu gȖzlendi (tablo 2). Ancak, hafif derecede oluşan bu motor blokaj anestezi ve cerrahi açıdan herhangi bir olumsuz bir etki oluşturmadı.

Postoperatif analjezi amacıyla epidural opiyoidler tek başlarına veya lokal anestetiklerle birlikte başarıyla kullanılmıştır ⁽⁹⁾. Epidural opiyoidler, hem spinal kord hem de yũksek merkezlerdeki opiyoid reseptȖlerini etkileyerek analjezi sağlarlar ⁽¹⁰⁾.

Çalışmamızda, intraoperatif epidural lokal anestetiğe Grup I' de 100 mcg fentanil ilave edilmiştir. Fentanil yarılanma Ȗmrũ kısa, lipofilik ve analjezik Ȗzellikleri gũclũ olan bir opiyoiddir. Epidural anestezide dũřuk dozlarda ve konsantrasyonlarda kullanılabilmesi, yan etkilerinin daha az olmasına neden olur ⁽¹⁰⁾. Çalışmamızda Ȗzellikle bebek Ȗzerine depresif etki yaratılmaması açısından intraoperatif dȖnemde epidural fentanil kullanıldı.

Opiyoidler insanda sedasyona yol açar. Bilinç bulanıklığı, dikkatte azalma ve uykuya neden olurlar ⁽¹¹⁾. İnvaziv fentanilin ılımlı bir sedasyona neden olduğu bildirilmiştir ⁽¹²⁾. Çalışmamızda epidural fentanil uygulanan Grup I' de intraoperatif 45. dakikada başlayan ve postoperatif 30. dakikaya kadar sũren bir sedasyon artışı gȖzlemlenmiřtir. Ancak annelerin ve yenidoğanların hiçbirinde opiyoidlere bağlı solunum depresyonu gelişmemiştir. Gruplar arasında, bebeklerin kan gazları analizi ve APGAR skorlarının benzer olması, epidural ropivakaine eklenen 100 mcg fentanilin plasentayı geçip bebeği etkilemediğini gȖstermektedir.

İnvaziv ve epidural morfinin invaziv morfine oranla daha etkili bir postoperatif analjezi sağladığı bildirilmiştir ⁽¹³⁾. Yan etki insidansı dũřuk ve etkili analjezi sağlaması nedeniyle, çalışmamızda, postoperatif analjezi amacıyla hasta kontrollũ epidural morfin kullanıldı. Ameliyat sonrası ilk analjezik gereksinim sũresinin Grup I' de anlamlı olarak daha uzun olması, ropivakaine eklenen fentanilin etkili olduğunu gȖstermektedir. Postoperatif 24 saatte tũketilen toplam epidural morfin miktarı Grup I' de anlamlı olarak daha

azdı. Fentanilin ropivakaine ilave edilmesinin blok düzeyi ve blok oluşma süreleri üzerine etkisi olmamasına rağmen, duysal bloğun iki segment gerilemesi sürelerinin Grup I' de daha uzun olması postoperatif analjezik gereksinimini azaltmış olabilir.

Opiyoidlere bağlı gelişen klasik dört yan etki; kaşıntı, bulantı-kusma, idrar retansiyonu ve solunum depresyonudur⁽¹⁴⁾. Çalışmamızda yan etki bakımından gruplar arasında fark yoktu. Her iki grupta birer hastada bulantı oluştu. Solunum depresyonu hiçbir hastada gelişmedi. Sezaryen sonrası tüm hastalara mesane kanülasyonu yapıldığından, idrar retansiyonu gözlenmedi. Hiçbir hastada müdahale gerektirecek bir kaşıntı gelişmedi. Yan etki insidansımızın düşük olmasının nedeni, epidural uygulanan ropivakainin postoperatif analjezi sağlaması ve buna bağlı olarak düşük dozlarda epidural morfin gereksiniminin oluşması olabilir.

Epidural anestezi sonrası sempatik blokaj sonucu, hipotansiyon ve bradikardi, duysal bloğun yükselmesine bağlı olarak solunum sıkıntısı gelişebilir. Çalışmamızda intraoperatif hemodinamik ve solunumsal değişiklikler gruplar arasında benzerdi. Hipotansiyon gelişen olgularda intravenöz sıvı replasmanı ve efedrin uygulamaları ile etkili bir tedavi sağlandı. Duysal bloğun yükselerek solunum sıkıntısı yapması veya bradikardi oluşturması hiçbir hastada gözlenmedi.

Sonuç olarak, epidural ropivakaine fentanil ilavesinin hafif maternal sedasyona neden olduğu, anne ve bebeğe ilave yan etkilere neden olmaksızın daha iyi bir postoperatif analjezi sağladığı kanısına varıldı.

KAYNAKLAR

1. Kayhan Z. Bazı özel girişimlerde anestezi. In: *Klinik anestezi*. Ankara: Logos yayıncılık Ticaret A.Ş. 1997, p. 623-651.
2. Hansen TG. Ropivacaine: a pharmacological review. *Expert Rev Neurother* 2004; 4: 781-791.
3. Christelis N, Harrad JHowell PR. A comparison of epidural ropivacaine 0.75% and bupivacaine

0.5% with fentanyl for elective caesarean section. *Int J Obstet Anesth* 2005; 14: 212-218.

4. Pirbudak L, Tuncer S, Kocoglu H, et al. Fentanyl added to bupivacaine 0.05% or ropivacaine 0.05% in patient-controlled epidural analgesia in labour. *Eur J Anaesthesiol* 2002; 19: 271-275.

5. Owen MD, Thomas JA, Smith T, et al. Ropivacaine 0.075% and bupivacaine 0.075% with fentanyl 2 microg/mL are equivalent for labor epidural analgesia. *Anesth Analg* 2002; 94: 179-183, table of contents.

6. Asik I, Goktug A, Gulay I, et al. Comparison of bupivacaine 0.2% and ropivacaine 0.2% combined with fentanyl for epidural analgesia during labour. *Eur J Anaesthesiol* 2002; 19: 263-270.

7. Fernandez-Guisasola J, Serrano ML, Cobo B, et al. A comparison of 0.0625% bupivacaine with fentanyl and 0.1% ropivacaine with fentanyl for continuous epidural labor analgesia. *Anesth Analg* 2001; 92: 1261-1265.

8. Pinder AJDresner M. Ropivacaine and bupivacaine with fentanyl for labor epidural anesthesia. *Anesth Analg* 2000; 91: 1310-1311.

9. Wu CL, Cohen SR, Richman JM, et al. Efficacy of Postoperative Patient-controlled and Continuous Infusion Epidural Analgesia versus Intravenous Patient-controlled Analgesia with Opioids: A Meta-analysis. *Anesthesiology* 2005; 103: 1079-1088.

10. Grass JA. Fentanyl: clinical use as postoperative analgesic--epidural/intrathecal route. *J Pain Symptom Manage* 1992; 7: 419-430.

11. Dahl JB, Jeppesen IS, Jorgensen H, et al. Intraoperative and postoperative analgesic efficacy and adverse effects of intrathecal opioids in patients undergoing cesarean section with spinal anesthesia: a qualitative and quantitative systematic review of randomized controlled trials. *Anesthesiology* 1999; 91: 1919-1927.

12. Cohen LB, Hightower CD, Wood DA, et al. Moderate level sedation during endoscopy: a prospective study using low-dose propofol, meperidine/fentanyl, and midazolam. *Gastrointest Endosc* 2004; 59: 795-803.

13. Lim Y, Jha S, Sia AT, et al. Morphine for post-caesarean section analgesia: intrathecal, epidural or intravenous? *Singapore Med J* 2005; 46: 392-396.

14. Chaney MA. Side effects of intrathecal and epidural opioids. *Can J Anaesth* 1995; 42: 891-903.

Sandostatin Analogu Oktreotidin Karaciğer Rejenerasyonu Üzerine Etkisi

Ali UZUNKÖY¹, İlyas ÖZARDALI²

¹ Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Anabilim Dalı, Şanlıurfa

² Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı, Şanlıurfa

ÖZET

Amaç: Bu çalışma, bilier fistüllerin tedavisinde kullanılan oktreotidin karaciğer rejenerasyonu üzerine etkisini araştırmak amacı ile planlandı.

Gereç-yöntem: Altı gruba ayrılmış 60 rana 2/3 hepatektomi yapıldıktan sonra, üç gruba operasyonu takiben ve 12 saat ara ile 0.1 mg dozunda oktreotid subkütan enjekte edildi. Diğer üç gruba (kontrol grupları) hiçbirşey verilmedi. Kontrol ve çalışma gruplarından birer grup postoperatif birinci, üçüncü ve beşinci günlerde sakrifiye edildi. Vena kavaya girilerek kan alındı ve SGOT ve SGPT miktarı ölçüldü. Kalan karaciğer dokularında histopatolojik inceleme yapıldı. Mitoz halindeki hücre, hiperkromatik hücre ve çift çekirdekli hücreler sayıldı.

Bulgular: Oktrotid verilen grupların hepsinde mitotik hücre sayısında anlamlı azalma ve çift çekirdekli hücre sayısında ise anlamlı artış gözlemlendi. Hiperkromatik çekirdek sayısı, oktreotide verilen ve birinci gün sakrifiye edilen grupta anlamlı olarak artmıştı. Kontrol ve tedavi grupları arasında SGOT ve SGPT düzeyleri açısından anlamlı farklılık yoktu.

Sonuç: Hepatektomi yapılmış ratlarda oktreotidin karaciğer rejenerasyonu üzerine olumsuz etki yaptığı, bu nedenle hepatektomi sonrası dikkatle kullanılmasının uygun olacağı sonucuna varıldı.

Anahtar kelimeler: Hepatektomi, karaciğer rejenerasyonu, oktreotid

ABSTRACT

The effects of octreotide on hepatic regeneration after partial hepatectomy

Aim: This study was planned to investigate the effects of octreotide on hepatic regeneration after partial hepatectomy.

Methods: Sixty rats were divided into 6 groups. Following 2/3 hepatectomy, 0.1 mg octreotide was administered subcutaneously in 1st and 2nd and 3rd groups twice in day during study. Octreotide were not administrated in 4th and 5th and 6th groups as control. The rats which are in the 1st, 4th were sacrificed after one day. The rats which are in the 2nd, 5th were sacrificed after 3 days. The rats which are in the 3rd and 6th were sacrificed after 5 days. The remnants of the liver were resected for histopathologic examination. Venous blood samples withdrawn for the study of SGOT and SGPT. The levels of the regeneration of the liver were evaluated by the evaluating of mitotic index, double nucleus and hyperchromatic nucleus.

Results: The number of mitotic index decreased significantly than control groups in the groups which were administered octreotide. The number of the double nucleus increased significantly in the groups which were administered octreotide. The number of the hyperchromatic nucleus increased significantly in the groups which were administered octreotide and sacrificed first day. The changes of SGOT and SGPT levels were not significantly different between control and octreotide groups.

Conclusion: Octreotide effects adversely liver regeneration after partial hepatectomy. Therefore, it is used carefully after hepatic resection.

Key Words: Hepatectomy, liver regeneration, octreotide

Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi 2005;2(3):21-24

GİRİŞ

Oktreotid, somatostatinin sentetik okta-peptit analogu olup, benzer etkilere sahiptir, ancak, etki süresi somatostatinden daha uzun ve daha güçlüdür (1). Gastro-intestinal sistemin endokrin ve ekzokrin

fonksiyonları üzerine inhibitör etkisi vardır (1,2). Oktreotidin bilier kaçakların tedavisinde, yüksek debili pankreas ve barsak fistüllerinin tedavisinde etkili olarak kullanıldığı bildirilmiştir (3-7). Ayrıca, dumping sendromu, kısa barsak sendromu, özefagus varis kanamaları gibi başka

gastrointestinal sistem patolojilerinin tedavisinde de kullanılmaktadır (8-13). Ancak, oktreotidin karaciğer rejenerasyonu üzerine olumsuz etkileri olduğu yönünde iddialar da bulunmaktadır (2,14-18). Böyle bir etki, hepatik cerrahi veya travma sonucu oktreotid kullanımının karaciğer rejenerasyonunu olumsuz etkilemesine ve sonuçta morbidite ve mortalite artışına neden olacaktır. Çalışmamız, masif hepatektomi yapılmış ratlarda subkütan oktreotid uygulamasının karaciğer rejenerasyonu üzerine etkisini araştırmak amacı ile planlandı.

GEREÇ VE YÖNTEM

Altmış Wistar Albino tipi rat (300-350 gr) altı gruba ayrıldı. Tüm ratlara eter anestezisi altında orta hat insizyonu yapıldı. Karaciğerin sol ve median lobları rezeke edilerek 2/3 hepatektomi yapıldı (18). İlk üç gruba (çalışma grupları) operasyonu takiben ve 12 saat ara ile 0.1 mg dozunda oktreotid subkütan olarak enjekte edildi. Diğer üç gruba (kontrol grupları) enjeksiyon yapılmadı. Birinci ve dördüncü gruplara birinci günün sonunda, ikinci ve beşinci gruplara üçüncü günün sonunda ve üçüncü ve altıncı gruplara beşinci günün sonunda relapa-rotomi yapıldı. Vena kavalına girilerek kan alındı ve kalan karaciğer dokuları eksize edildi. Alınan kanda SGOT ve SGPT miktarı ölçüldü. Alınan karaciğer dokuları formalde fikse edildikten sonra rutin doku takibine alınarak elde edilen 4 mikronluk kesitler hematoksilin-eozin ile boyanarak histopatolojik inceleme yapıldı. Işık mikroskopisinde 40 büyütmede 10 farklı alanda mitoz halindeki hücreler, hiperkromatik hücre ve çift çekirdekli hücreler sayılarak, her bir büyük büyütme sahasına düşen ortalama değerler bulundu. Sonuçlar Mann Whitney U testi ile değerlendirildi. $p < 0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Histopatolojik inceleme sonuçları Tablo 1'de gösterilmiştir. Oktreotid verilen tüm gruplarda (birinci, ikinci ve üçüncü gruplarda) kontrol gruplarına (dördüncü, beşinci ve altıncı grup-

lar) göre mitoz sayısının anlamlı olarak azaldığı, çift çekirdekli hücre sayısının ise anlamlı olarak arttığı saptandı ($p < 0.05$). (Resim 2). Hiperkromatik çekirdek sayısı, oktreotid verilen ve birinci gün sakrafiye edilen grupta, aynı gün sakrafiye edilen kontrol grubuna göre anlamlı olarak artmış bulundu ($p < 0.05$). Diğer günlerde anlamlı farklılık yoktu ($p > 0.05$). Tüm gruplarda SGOT ve SGPT düzeyleri artmakla birlikte, kontrol ve çalışma grupları arasında anlamlı farklılık yoktu ($p > 0.05$).

TARTIŞMA

Karaciğer, hayati öneme sahip bir organdır. Normal bir karaciğer, büyük bir rejenerasyon yeteneğine sahiptir. Normal bir karaciğerin %70-80'ninin güvenle rezeke edilebileceği bildirilmiştir (14). Parsiyel hepatektomi takiben 24-30 saat içinde mitoz sayısının hızla arttığı ve 6-12 ay sonra karaciğer fonksiyonlarının preoperatif değerlere döndüğü gösterilmiştir (14).

Çalışmamızda parsiyel hepatektomi sonrası oktreotid verilen gruplarda birinci, üçüncü ve beşinci günlerde hepatik rejenerasyonun kontrol grubuna göre anlamlı olarak azaldığı gözlemlendi. Kapan ve arkadaşları da, somatostatinle yaptıkları çalışmada, hepatektomi yapılan ratlarda postoperatif hepatik rejenerasyonun birinci ve üçüncü günlerde kontrol grubuna göre anlamlı olarak azalmış olduğunu bildirmişlerdir (14). Davies, kontrolle karşılaştırıldığında, oktreotid verilen grupta parsiyel hepatektomi takiben bir ve iki hafta sonra karaciğer rejenerasyonunun önemli oranda inhibe olduğunu bildirmiştir (15). Pruthi ve arkadaşlarının çalışmasında hepatektomiden sonra 24. ve 36. saatlerde oktreotid DNA hiperplazisine inhibitör etkinin maksimal olduğu bildirilmiştir (2). Oktreotidin supresyon etkisinin karaciğerin rejeneratif etkisi ile orantılı olduğu, karaciğerin rejeneratif cevabı ne kadar fazla ise, oktreotidin supresif etkisinin o kadar fazla olduğu bildirilmiştir (2).

Oktreotid hepatik rejenerasyonu hem direkt olarak hemde indirekt yolla inhibe edebilir. Yapılan çalışmalarda somatostatin ve analoglarının kan damarı, lenfosit, tiroid foliküler hücresi, mide ve ince barsak mukoza glandları ve pankreas

hücrelerinde DNA sentezini ve sellüler proliferasyonunu direkt olarak baskıladığı gösterilmiştir (19-22). Oktreotid aynı şekilde karaciğer hücrelerinde de DNA sentez ve proliferasyonunda etkileyebilir. Oktreotid, bazı ekstrahepatik trofik faktörleri suprese ederek indirekt yolla da karaciğer rejenerasyonunu ekileyebilir. Somatostatinin karaciğer rejenerasyonu üzerine inhibitör etkisinin insülin, cAMP, hepatosit growth faktör (HGF), epidermal growth faktör (EGF) ve transforming growth faktör alfa (TGF- α) gibi çeşitli faktörleri inhibe etmesi yolu ile olabileceği bildirilmiştir (16,17,23,24). Somatostatin ve analoglarının insülin ve glukagon Salınımının potent inhibitörü olduğu bildirilmiştir (2). Rat hepatosit kültür-lerinde glukagon ve insülinin DNA sentezi ve hepatosit proliferasyonu üzerine uyarıcı etkisi olduğu gösterilmiş (25) olup, bunların inhibe edilmesi, oktreotidin hepatik

rejenerasyonu üzerine olumsuz etkisinden sorumlu olabilir.

Kokudo adult rat hepatosit kültüründe, somatostatin, EGF ve HGF ilişkisini araştırmış ve somatostatinin HGF ve EGF üzerine güçlü bir inhibitör etkisinin olduğunu göstermiştir. HGF ve EGF, adult rat hepatositlerinde DNA sentezini indüklemektedirler (17).

Somatostatinin karaciğer kan akımı üzerine inhibitör etkisi vardır (14). Ancak, oktreotidin kan akımını azaltmasının hepatik rejenerasyon üzerine etkisi kanıtlanamamıştır. Davies, hepatik arter ve portal sistem akımları arasında kontrol grubu ile oktreotid grubu arasında istatistiksel olarak fark olmadığını bildirmiştir (15)

Sonuç olarak parsiyel hepatektomi yapılmış ratlarda oktreotidin karaciğer rejenerasyonu üzerine olumsuz etki yaptığı ve hepatektomi sonrası dikkatle kullanılmasının uygun olacağı sonucuna varıldı.

Tablo 1: Histopatolojik değerlendirme sonuçları

| | Mitoz | Hiperkromatik çekirdek | Çift çekirdek |
|--------|----------|------------------------|---------------|
| Grup 1 | 0,4±0,1* | 1,9±0,3* | 7,1±0,5* |
| Grup 2 | 0,5±0,2* | 1,5±0,4 | 5,4±0,4* |
| Grup 3 | 0,5±0,1* | 3,2±0,5 | 3,4±0,5* |
| Grup 4 | 1,5±0,3 | 1,1±0,2 | 3,1±0,6 |
| Grup 5 | 2,0±0,4 | 1,8±0,5 | 0,9±0,1 |
| Grup 6 | 0,9±0,2 | 2,7±0,6 | 1,1±0,3 |

*: p<0.05

KAYNAKLAR

- Martineau, PP, Shwed, JA, Denis R. Is octreotide a new hope for enterocutaneous and external pancreatic fistulas closure? American Journal of Surgery 1996; 172: 386-395.
- Pruthi RS, Farouk M, Tsai W, Michalopoulos G, Meyers WC. The effect of octreotide on hepatic regeneration in rats. Surgery 1993; 113: 84-89.
- Falconi M, Sartori N, Caldiron E, Salvia R, Bassi C, Pederzoli P. Management of digestive tract fistulas. A review. Digestion 1999;60 Suppl 3:51-58.
- Briceno Delgado FJ, Lopez Cillero P, Rufian Pena S, Solorzano Peck G, Mino Fugarolas G, Pera Madrazo C. Prospective and randomized study on the usefulness of octreotide in the prevention of complications after cephalic duodeno-pancreatectomy. Rev Esp Enferm Dig 1998; 90: 687-694
- Lowy MA, Jeffery E, Lee E, et al. Prospective randomized trial of octreotide to prevent pancreatic fistula after pancreaticoduodenec-

- tomy for malignant disease. *Annals of Surgery* 1997; 226: 632-641.
6. Kocak S, Bumin C, Karayalcin K, Alacayir I, Aribal D. Treatment of external biliary, pancreatic and intestinal fistulas with somatostatin analog. *Digestive Diseases* 1994; 12: 62-68.
 7. Grauer L, Barkin JS. Role of somatostatin and octreotide in the treatment of pancreatic pseudocyst, fistula and ascites. *Digestion* 1994; 55 (Suppl 1): 24-28.
 8. Besson I, Ingrand P, Person B, et al. Sclerotherapy with or without octreotide for acute variceal bleeding. *The New England Journal of Medicine* 1995; 333: 537-608
 9. Vecht J, Lamers CB, Masclee AA. Long-term results of octreotide-therapy in severe dumping syndrome *Clin Endocrinol* 1999; 51: 619-624
 10. Jenkins SA. Drug therapy for non-variceal upper gastrointestinal bleeding. Assessment of options. *Digestion* 1999; 60 (Suppl 3): 39-49
 11. Hadengue A. Somatostatin or octreotide in acute variceal bleeding. *Digestion* 1999; 60 (Suppl 2):31-41
 12. Nightingale JM. Management of patients with a short bowel. Management of patients with a short bowel. *Nutrition* 1999; 15: 633-637
 13. Fried M. Octreotide in the treatment of refractory diarrhea. *Digestion* 1999; 60 (Suppl 2): 42-46
 14. Kapan M, Ipek T, Sad A, Goksel S, Sirin F. Effects of cyclosporin and somatostatin on liver regeneration after partial hepatectomy in rats. *Eur Surg Res* 1996; 28: 262-269.
 15. Davies N, Yates J, Kynaston H, Taylor BA, Jenkins SA. Effects of octreotide on liver regeneration and tumour growth in the regenerating liver. *J Gastroenterol Hepatol* 1997; 12: 47-53.
 16. Hashimoto M, Piyush CH, Raper SE. The effects of transforming growth factor alpha and somatostatin on regenerating hepatocytes in the rat. *Regulatory Peptides* 1993; 44: 49-59.
 17. Kokudo N, Kothary PC, Eckhauser FE, Nakamura T, Raper SE. Inhibition of DNA synthesis by somatostatin in rat hepatocytes stimulated by hepatocyte growth factor or epidermal growth factor. *Am J Surg* 1992; 163: 169-173.
 18. Raper SE, Kothary P, Kokudo N, Del Valle J. Hepatectomy impairs processing of somatostatin-14. *Am J Surg* 1993; 165: 89-95.
 19. Viguerie N, Tahiri -Jouti N, Ayrat AM. Direct inhibitory effects of a somatostatin analogue SMS 201-995, on AR4-2J cell proliferation via pertussis toxin-sensitive GTP-binding protein independent mechanism. *Endocrinology* 1989; 124: 1017-1025.
 20. Lehy T, Dubrasquet M, Bonfils S. Effects of somatostatin on normal and gastric-stimulated cell proliferation in the gastric and intestinal mucosae of the rat. *Digestion* 1979; 19: 99-109.
 21. Tsuzaki S, Moses AC. Somatostatin inhibits DNA synthesis induced by both thyrotropin and insulin-like growth factor-I in FRTL5 cells. *Endocrinology* 1990; 126: 3131-3138.
 22. Woltering EA, Barrie R, O'Dorisio TM, et al. Somatostatin analogues inhibit angiogenesis in the chick chorioallantoic membrane. *J Surg Res* 1991; 50: 245-251.
 23. Raper SE, Kothary P, Kokudo N. Somatostatin-14 blocks the hepatotropic effects of insulin in the rat. *J Surg Res* 1991; 50: 386-390.
 24. Kokudo N, Kothary PC, Eckhauser FE, Raper SE. Inhibitory effects of somatostatin on hepatocyte proliferation are mediated by cyclic AMP. *J Surg Res* 1991; 51: 113-118.
 25. Pless J, Bauer W, Briner U, et al. Chemistry and pharmacology of SMS 201-995, a long acting octapeptide analogue of somatostatin. *Scand J Gastroenterol* 1986; 21: 54-64.

YAZIŞMA ADRESİ

Prof. Dr. Ali UZUNKÖY

PK. 77, 63000, Şanlıurfa

Tel: 0.414.3141170

Fax: 0.414.3151181

Cep:0.533.4159828

e-posta: aliuzunkoy@yahoo.com

Çocuklarda Hamamböceği Duyarlılığı

Cockroach Allergy In Children

Aygen YILMAZ, Özgür DUMAN

Akdeniz Üniversitesi, Pediatri Anabilim Dalı, ANTALYA

Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi 2005;2(3):25-29

Yapılan çalışmalar bronşiyal astımlılarda (BA) ev içi ortamının, ev dışı ve iş ortamına göre daha büyük bir etkiye sahip olduğunu göstermiştir (1). Ev tozu, ev tozu akarları, hamam böceği (HB) ile kedi, köpek ve fare tüyleri en önemli ev içi allerjenlerdir. Böceklerin inhalan allerjenler olarak tanımlanmaları, akarların ön plana çıkmasından daha eskidir ve HB'nin tüm dünyada önemli bir ev içi allerjen (EİA) kaynağı olduğu ve bu allerjenlere karşı duyarlılığın oluşabildiği en az 40 yıldan beri bilinmektedir (2). Ancak bu durumun önemi alerji kliniklerinde yakın dönemde ortaya çıkarılmış ve hamam böceği antijenlerinin hem BA, hem de alerjik rinite (AR) neden olduğu bildirilmiştir.

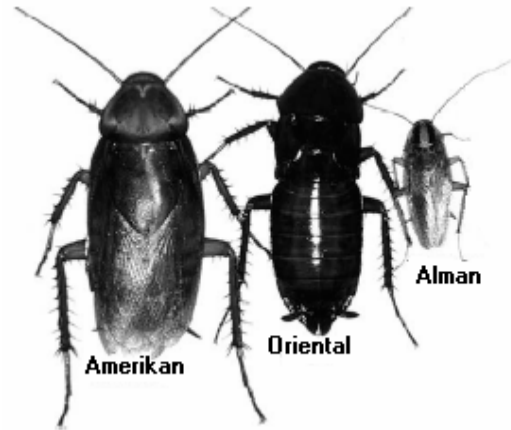
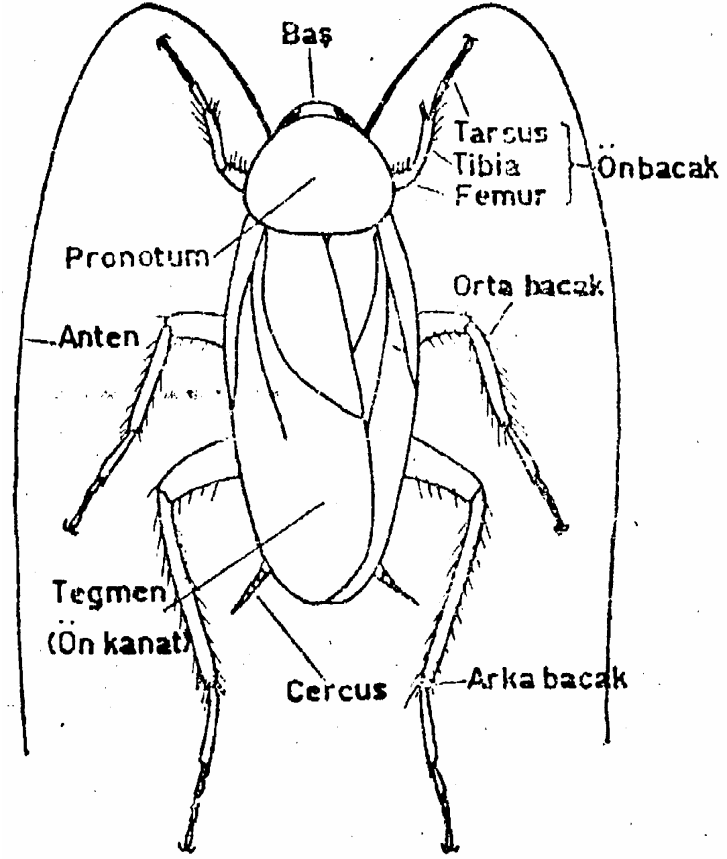
Hamam böcekleri Insecta sınıfının Orthoptera sırasında ve Blattida familyasındadırlar. Blatta Latince de ışıktan kaçan anlamına gelir. Bu böcekler orta ve küçük boylarda olup kanatlı ve kanatsız tipleri vardır. HB'lerine ait genel vücut yapısı şekil 1 de gösterilmiştir.

Şekil 1: Hamam böceklerine ait genel vücut yapısı.

HB omnivor bir yaratıktır, yani bitkisel veya hayvansal gıda alır. Dünyada 4000'den fazla HB türü vardır ve bunlardan 50'si insanda hastalığa yol açabilir. Ülkemizde de 20 tür hamamböceğinin var olduğu bilinmektedir. En kozmopolitan türü Alman HB olarak da bilinen ve en yüksek immünolojik potansiyeli olan *Blattella germanica*'dır (BG). Bu tür tamamıyla evcil olup ev dışında yaşayamaz. Amerikan HB olarak bilinen *Periplaneta americana* (PA) ile Oriental HB olarak bilinen *Blattella orientalis* (BO) ise hem ev içinde, hem de ev dışında yaşayabilir. Bu 3 tür (resim 1) HB allerjilerinin büyük kısmından sorumludur.

Uygun şartlarda bu böcekler anormal sayılara ulaşabilirler. Yarı evcil bir tür olan PA yaklaşık bir yıl yaşayabilir ve bir yıl içindeki üreme potansiyeli 67.000'in üzerindedir (3).

Majör HB allerjenleri primer olarak barsak epitelinin, daha az olarak barsak içeriğinden, Malpighian damarlarından ve overlerden köken



alır. Yapılan çalışmalarda HB duyarlılığı tanısını koyabilmek için tanısal değeri en yüksek materyalin böceğin tüm vücut exstresi olduğu gösterilmiştir. Allerjenler dışkı, salya ve diğer vücut parçalarından kaynaklanabilirler. Per aI, Blag I ve Blag II olarak karakterize edilirler. İlk ikisi kros

reaktifdir, ancak diğeri türe özeldir. Moleküler ağırlıkları 25–36 kilodalton arasında değişir. Tanısal amaçlı deri testleri yapılırken bu türlere ait allerjenlerin tek tek veya bir karışım halinde kullanılabilmesi mümkündür. Bu allerjenler konutun hemen her köşesindeki ev tozu içinde izole edilebilirler ki yapılan çalışmalarda oturma odası, mutfak ve yatak odasından toplanan ev tozu örneklerinde HB allerjenleri benzer oranlarda tespit edilmektedir (4). Çalışmalarda genellikle çocuğun gün içinde zamanının çoğunu geçirdiği yer olan yatak odasından toplanan ev tozu örnekleri kullanılır. Ev tozunda HB allerjenlerinin saptanması, anti-cockroach antikoları kullanarak Ouchterlony tabağında presipitasyon bantlarının görülmesi veya RAST inhibisyon testi ile mümkün olabilir (5). Literatürde allerjen miktarı ile duyarlılık arasındaki korelasyonu inceleyen birçok çalışma vardır; bunlardan bazılarında evde görülen HB sayısı ile HB antijenlerine karşı geliştirilen duyarlılık arasında zayıf bir ilişki olduğu saptanırken (6), bazılarında allerjen miktarı ile duyarlılık derecesi arasında çok güçlü bir korelasyon olduğu bulunmuştur (7). HB allerjenleri 100 santigradda 1 saat bozulmadan kalabilen oldukça istikrarlı allerjenlerdir. Yiyeceklere böceğin dışkı, kusmuk, ya da vücut parçaları ile bulaşır ve pişirmekle allerjeniteleri kaybolmaz. Bu yüzden besin allerjisi sanılan birçok klinik durumdan aslında HB duyarlılığı sorumlu olabilir. Bu allerjenlerin yalnızca oral alımları ile etkili olmadıkları uzun zamandır bilinmektedir. Temas ile kontakt dermatite veya diğer allerji semptomlarına yol açabilmekte ve hatta ısırtıkları ile bir enjektan olarak etkili olabilmektedirler (8).

HBD tanısı deri testleri (prick, intradermal) ile konulur. Serum HB-spesifik IgE tayini de tanıda kullanılabilir. Sensitivite ve spesivitesi deri testlerine göre daha düşük olsa da tanı şansını arttırmak için deri testleri ile birlikte kullanılmaları önerilmektedir (9).

Sadece pediatrik hastalardaki çalışmalarda atopik astmalı hastaların ABD de %30–60 oranında HB duyarlı olduğu bulunurken Schulaner ve arkadaşlarının Manhattan bölgesinde 1970 yılında yaptıkları bir araştırmada bu oran %78 olarak rapor edilmiştir (7,10–11). Avrupa’da da bu konu ile ilgili çalışmalar yapılmaktadır. İspanyada yapılan bir çalışmada BA ve/veya AR yakınmaları olan çocuk ve erişkinlere her 3

hamam böceği türü ile deri testleri uygulanmış ve hasta serumlarında bu 3 türe ait IgE çalışılmıştır. Hamam böceği allerjisi % 25,7 oranında bulunmuş ve polen allerjisinden sonra en yaygın allerji olarak tespit edilmiştir (12). Çocuklarda yaşın ilerlemesiyle HB duyarlılığının arttığı ortaya konulmuştur. Özellikle 3 yaşın altındaki çocuklarda duyarlılık belirgin olarak düşüken 7–12 yaşları arasında en yüksektir (4,13).

Bazı vakalarda hamam böceği duyarlılığı ev tozu allerjisinin tek sebebidir ve her ne kadar allerjik nezledeki rolleri üzerine fazla bir çalışma yapılmamışsa da yakınmaları yıl boyu süren allerjik nezleli hastaların bir bölümünde yalnızca hamam böceği allerjisi mevcuttur. Ayrıca HB allerjenleri geç nazal cevaba da yol açabilirler (13). Yine de yapılan çalışmalara dayanılarak HB duyarlılığının AR’li hastalarda BA’lı hastalar kadar yüksek olmadığı söylenebilir (14).

HB allerjenlerine duyarlı BA hastalarında hastalık şiddetinin genel astma popülasyonuna göre daha ağır seyrettiği bildirilmiştir. Yine bu hasta grubunda daha yüksek oranda steroid bağımlılığı, birinci dereceden akrabalarda daha fazla BA görülme sıklığı, daha yüksek total IgE düzeyleri ve yaş ile şiddetinde daha az azalma olduğu yayınlanmıştır (9,15). Bunun sebebi HB allerjeninin çok potent olması ve tek bir inhalasyonla %85–95 gibi yüksek oranda astmatik reaksiyon başlatabilmesidir. Ayrıca bu allerjenler tek inhalasyonluk bronşiyal provakasyon testi ile hastalarda 3 gün sürebilen kalıcı bronkospazm veya dual astmatik reaksiyon oluşturabilmektedir (16). Hamam böceği allerjenlerine duyarlılık prevalansı bireylerin sosyoekonomik düzeyi ile ters orantılıdır (7). Benzer şekilde şehir merkezlerinde yaşayan bireylerde HB duyarlılığı şehir dışında yaşayanlara göre belirgin olarak yüksek bulunmuştur. Bu durum düşük standartlı evlerde ve birden fazla konutu içeren apartman benzeri binalarda yaşayanlarda daha da belirgindir. Çünkü bu tür binaların böceklerle infestasyonu daha kolay ve fazladır (4). Bu yüzden özellikle şehir merkezlerinde yaşayan düşük sosyo-ekonomik düzeyli toplum bireylerinde hamam böceği duyarlılığı, ev tozu akar duyarlılığından daha önemlidir.

HB duyarlılığında genetik etkilerin olup olmadığı konusunda son zamanlarda yapılan çalışmalarda 5q31-q33 ve 11q13 no’lu

kromozomlar ile HB spesifik IgE yanıtı arasında bir bağlantı olduğu gösterilmiştir (17). Ülkemizde de HB duyarlılığı konusunda yapılan iki ayrı çalışmada % 25,4 ve % 51,4 gibi yüksek oranlarda duyarlılık bulunmuştur. Ancak bu çalışmalar sadece pediatrik yaş grubunu içermemekte, daha çok erişkin popülasyonu kapsamaktadır. Türkiye’de yapılan her iki çalışmada da ülkemizdeki en yaygın tür olduğu düşünülen ve halk arasında “kalorifer böceği” diye tanımlanan BG türünün alerjenleri kullanılmıştır (18,19). Sadece çocuklarında yapılan ve 2004 yılında yayınlanan çalışmada bilinen inhalan alerjen paneline BG ve PA türlerinin ekstreleride eklenmiş ve bir grup hastada BG türüne ait spesifik IgE serumda çalışılmıştır. Sonuçta HB duyarlılığı atopik olguların % 11,9 unda pozitif bulunmuştur (20).

Evlerde HB alerjenleri en yoğun olarak mutfak ve diğer besin depolanan kısımlarda bulunur. Merkezi ısıtma, dev fırınlar ve toplumsal beslenme gibi çağımızın icatları bu böceklerin işini bir hayli kolaylaştırmıştır. Bu böcekleri imha eden bir hayli kimyasal ajan olmasına karşın bunların ev ortamında HB alerjenlerinin azalması üzerine etkileri henüz açık değildir. Yeterince açık olan etkin bir çevre düzenlemesinin hastaların çoğu için acil bir gereksinim olduğudur. İlk yapılacak şey hastanın ev ve iş yerinde böcek ile temasının boyutlarını belirlemek olmalıdır. Hamam böceklerinin ne sıklıkla görüldüğü, imhalarına yönelik ne gibi yöntemler denendiği ve belki de en önemlisi ne tip bir konutta oturulduğu mutlaka sorulmalıdır. Toplu olarak ikamet edilen konutlarda bu böceklerin imhası tek bir ailenin ikamet ettiği konutlardan çok daha güç olmaktadır.

Etkin bir arındırma için. sprey, yemli kapan ve borik asitin oluşturduğu bir kombinasyon oldukça etkindir. Sprey şeklindeki, chloropyrifos ve diazinon gibi pestisidler hamam böceklerinin sık dolaştığı mutfak dolapları ve çekmeceler gibi yerlerin etrafına düzenli aralıklar ile sıkılmalıdır. Aynı ürünleri içeren ve pestisid bombaları denen, daha yaygın kullanıma uygun ilaçlar da vardır. Borik asit tozu hamam böceklerini etkin bir şekilde öldürür ve fırın, buzdolabı altları gibi hamam böceklerinin sıklıkla saklandıkları bölgelere püskürtülebilir. Ancak bu maddeler çocukların ve hayvanların temas etme ihtimali olmayan bölgelerde kullanılmalıdır. Hidrametilnon gibi kimyasal maddeler içeren

tuzakların hamam böceklerini üç ay kadar azalttığı gösterilmiştir. Apartman gibi toplu halde yaşanan konutlarda böceklerin ilaç temizlenene kadar saklanabilecekleri bir yer bulamamaları için, bütün binanın ilaçlanması gerekir. İlaçlama tamamlandıktan sonra yapılması gereken ölü böcekleri ve onların artıklarını ortadan kaldırmak amacıyla evin temizlenmesidir. Sonraki aşama ise hamam böceklerinin konuta geri dönmelerini engelleyecek tedbirlerin alınmasıdır. Konutun giriş noktaları belirlenerek kapatılmalı, duvar, yer, kapı ve pencere kasalarındaki çatlak ve delikler tamir edilmelidir. Boru etrafları eğer giriş için uygun yer oluşturuyorsa macunlanmalıdır. Evler hamam böceklerini çeken besin ve su artıklarından arındırılmalıdır. Bu amaçla evde yemek yenilen yerlerin sayısı bir ya da iki olarak kısıtlanmalı, yemek pişirildikten sonra mutfak temizlenmeli, bütün gıdalar kapağı sıkıca kapalı kutularda saklanmalı ve kirli bulaşıklar derhal yıkanmalıdır. Dolap ve çekmeceler düzenli olarak temizlenmeli, evde hayvan varsa yiyecekleri gün boyunca dışarıda bırakılmamalı ve çöpler kapağı sıkıca kapanan kutularda saklanmalıdır. HB nemli bölgeleri sevdiği için akıtan musluklar tamir ve diğer nemli alanlar kontrol edilmelidir. Hamam böceklerinin sık bulunduğu yerler olan kese kâğıtları, karton kutular ve boş şişeler ev içinde depolanmamalıdır. Yapılan çalışmalar hamam böceği allerjeninin tıpkı ev tozu akar allerjeni gibi büyük bir parçacık olduğunu düşündürmektedir. Bu yüzden hava temizleyicileri hamam böceği allerjisi olan kişilerde pek faydalı olmaz. Bütün bu önlemlere rağmen çok fazla yakınması olan hastalar son çare olarak bir başka konuta taşınmalı, eğer mümkün ise müstakil evleri tercih etmelidirler (21). Ağır allerjisi olan çocuklarda okuldaki hamam böcekleri de sorun yaratabilir. Okul idaresi böceklerin eradikasyonuna yönelik tedbirleri mutlaka almalı, eğer sorun çözülemezse çocuğun okul değiştirmesi gündeme gelmelidir.

HB duyarlılığı olan astmatik hastalarda immünoterapinin yararı konusunda da farklı görüşler vardır. 1988 yılında Kang ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada immünoterapi ile hem semptom, hem de ilaç skorlarının anlamlı derecede azaldığı ve bu tedavi ile IgG tipinde blokan antikörlerin oluştuğu ve anafilaktik lökosit duyarlılığının azaldığı gösterilmiştir. Bu hastaların bir yıllık

izlemleri sonunda acil servise başvurularının ve hospitalizasyon sürelerinin azaldığı ve üçüncü yılın sonunda steroide bağımlı bütün hastaların ilaçlarını kestikleri gözlenmiştir (22). Yine de immünoterapi HB duyarlılığına bağlı BA'nın tedavisinde sık başvurulan bir yöntem değildir.

KAYNAKLAR

1. Kang B, Jones J, Johnson J, Kang IJ. Analsis of indoor environment and atopic allergy in urban populations with bronchial asthma. *Ann Allergy*, 1989; 62: 30-4.
2. Bernton HS, Brown H. Insect allergy; Preliminary studies of the cockroach. *J.Allergy*, 1964; 35: 506-13.
3. Lodos N. Blattaria. Lodos N ed. Türkiye Entomolojisi. Ege Üniversitesi Ziraat Fakültesi Yayınları, İzmir, 1991: 301-20.
4. Zwick H, Popp W, Sertl K, Rausher H, Wanke T. Allergenic structures in cockroach hypersensitivity. *J Allergy Clin Immunol*, 1991; 87: 626-30.
5. Kang B, Chang JL. Allergenic impact of inhaled arthropod material. *Clin Rev Allergy*, 1985; 3: 363-75.
6. Kang B, Sulit N. A comparative study of prevalance of skin hypersensitivity to cockroach and house dust antigens. *Ann Allergy*, 1978; 41: 333-6.
7. Sarpong BS, Hamilton RG, Eggleston PA, Adkinson NF. Socio-economic status and race as risk factors for cockroach allergen exposure and sensitization in children with asthma. *J Allergy Clin Immunol*, 1996; 97: 1393-401.
8. Roth LM, Willis ER. The medical and veterinary importance of cockroaches. *Smithsonian Miscellaneous Collections*. 1957; 134: 1-47.
9. Kang BC, Wu CW, Johnson J. Characterictics and diagnoses of cockroach-sensitive bronchial asthma. *Ann Allergy*, 1992; 68: 237-44.
10. Mendoza J, Snyder RD. Cockroach sensitivity in children with bronchial asthma. *Ann Allergy*, 1970; 28: 159-63.
11. Schulaner FA. Sensitivity to cockroaches in three groups of allergic children. *Pediatrics*, 1970; 45: 465-6.
12. Sastre J, Ibanez MD, Lombardero M, Laso MT, Lehrer S. Allergy to cockroaches in patients with asthma and rhinitis in an urban area. *Allergy*, 1996; 51: 582-6.
13. Kivity S, Struhar D, Greif J, Schwartz Y, Topilsky M. Cockroach allergen; an important cause of perennial rhinitis. *Allergy*, 1989; 44: 291-3.
14. Garcia DP, Corbett ML, Sublett JL, et al. Cockroach allergy in Kentucky: a comparison of inner city, suburban, and rural small town populations. *Ann Allergy*, 1994; 72: 203-8.
15. Kang BC, Johnson J, Veres-Torner C. Atopic profile of inner city asthma with a comperative analysis on the cockroach-sensitive and ragweed sensitive subgroups. *J Allergy Clin Immunol*, 1993; 92: 802-10.
16. Chang JL, Ryo UY, Kang B. Changes in free histamine in peripheral circulation following cockroach-antigen challenge in asthmatics. *Mt Sinai J Med*, 1984; 51: 197-202.
17. Hizawa N, Freidhoff LR, Ehrlich E, et al. Genetic influences of chromosomes 5q31-q33 and 11q13 on specific IgE responsiveness to common inhaled allergens among African American families. *Allergy Clin Immunol*, 1998; 102: 449-53.
18. Güneser S, Atıcı A, Cengizler İ, Alparlan N. Inhalant Allergens; as a cause of respiratory allergy in east Mediterranean area, Turkey. *Allergol et Immunopathol*, 1996; 24: 116-9.
19. Mungan D, Çelik G, Sin B, et al. Charecteristic features of cockroach hypersensitivity in Turkish astmatic patients. *Allergy*, 1998; 53: 870-3.
20. Yılmaz A, Tuncer A, Şekerel BE, Adalıoğlu G, Saraçlar Y. Cockroach allergy in a group of Turkish children with respiratory allergies. *Turk J Pediatr*, 2004; 46: 344-9.
21. Katial RK. Cockroach allergy. *Immunol Allergy Clin N Am*, 2003; 23: 483-99.
22. Kang BC, Johnson J, Morgan C, Chang JL. The role of immunotherapy in cockroach asthma. *J Asthma*, 1988;25:205-18.

Yazışma Adresi:

Dr. Aygen Yılmaz
Akdeniz Üniversitesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı
07059 /ANTALYA
Tel. 02422274343/33494
GSM: 05352981820
Fax: 02422274320
e-posta: aygen@akdeniz.edu.tr

İnfanıl B12 Vitamini Eksikliğine Bağlı Ağır Gastrointestinal Kanama

Ahmet Koç, Tahsin Ertaş, M. Turgay Baz, Mustafa Soran

Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Şanlıurfa

ÖZET

B12 vitamini eksikliğinde DNA sentezi bozulduğundan, özellikle hızlı yenilenen ve büyüyen dokular etkilenir. Bebeklikteki B12 vitamini eksikliğinin en önemli nedeni annedeki eksiklik sebebiyle plasenta yoluyla ve anne sütüyle yeterli alınmamasıdır. Bu yazıda masif gastrointestinal sistem (GIS) kanaması olan bir B12 vitamini eksikliği vakası sunuldu. 18 aylık erkek hasta, bir ay önce başlayan rektal kanama yakınmasıyla getirildi. Anamnezinden sadece anne sütü ile beslendiği, nöro-motor gelişiminin geri olduğu, hastanemize gelmeden önce iki kez taze kan verildiği öğrenildi. Fizik muayenesinde, ağırlık ve boy persentilleri düşük, saçları cılız, hepatomegali, ekstremitelerde ve perineal bölgede pigmentasyon artışı ve rektal kanama saptandı. Hemogloblin 11.7 g/dL (iki kez kan transfüzyonu sonrası), lökosit sayısı 2800/mm³, trombosit sayısı 66.800/mm³, PT 17 saniye, aPTT 31 saniye bulundu. Trombosit ve taze donmuş plazma transfüzyonuyla trombosit sayısı ve PT düzeltilmesine rağmen günde en az bir kez kan transfüzyonu gerektirecek şekilde kanaması devam etti. Ultrasonografi ve GIS sintigrafisi ile kanamayı açıklayabilecek patolojik bir durum bulunamadı. Klinik ve laboratuvar bulgularının eksikliğini düşündürmesi nedeniyle bakılan B12 vitamini düzeyi 126 pg/mL olarak bulunup, tedavisinin başlanmasından iki gün sonra kanama şiddeti azaldı ve 4. gün tamamen düzeldi. Annesinin B12 vitamini düzeyi de düşük bulundu ve bebektteki eksikliğin annedeki eksikliğe bağlı olduğunu düşündürdü. Bu vaka B12 vitamini eksikliğinin hematolojik ve nörolojik bozukluklar yanında, hızlı yenilenen GIS mukozasında da önemli hasara yol açabileceğini ve bebeklikte nedeni bulunamayan GIS kanamalarının etiolojisinde B12 vitamini eksikliğinin de araştırılması gerektiğini göstermiştir.

Anahtar Kelimeler: B12 vitamini eksikliği, Bebeklik, GIS kanaması.

ABSTRACT

Massive Gastrointestinal Bleeding Due To Infantile Vitamin B12 Deficiency

In vitamin B12 deficiency, rapidly growing and renewable tissues are effected since vitamin B12 is needed in DNA production. The most important cause of infantile vitamin B12 deficiency is inadequate transfer of this vitamin by placenta and breast fed because of deficiency of mother. In this paper, a case of infantile vitamin B12 deficiency who had massive gastrointestinal bleeding was presented. An 18 months age boy was brought with complaint of rectal bleeding which began one month before. We learnt that he was feeding only his mothers' breast milk, his neuro-motor development was retarded and he had fresh blood transfusion at two times. Physical examination revealed that his weight and height percentiles were low, hairs was thin, hepatomegalia present, skin hyperpigmentation at extremities and perineal region, and rectal bleeding. Hemoglobin was 11.7 g/dL (after two blood transfusions), WBC count 2800/mm³, platelet number 66.800/mm³, PT 17 second, and aPTT was 31 second. Although platelet number and PT were corrected with platelet and fresh frozen plasma transfusions, bleeding continued as needed least one transfusion in a day. Ultrasonographic examination and scanning of GIS could not reveal any pathologic situation, which could explain the bleeding. Vitamin B12 was found as 126 pg/mL and two days after than treatment started, bleeding severity decreased, and at 4th day completely stopped. His mothers' vitamin B12 level was also decreased and this suggested that the deficiency of infant caused by the deficiency of mother. This case showed that vitamin B12 deficiency can important damage in GIS mucous cells, beside of hematologic and neurologic disorders, and vitamin B12 deficiency have to be investigate in the etiology of GIS bleeding in infancy, which causes could not found.

Key Words: Vitamin B12 deficiency, Infancy, Bleeding.

Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi 2005;2(3):29-31

GİRİŞ

B12 vitamini hayvansal gıdalarda yaygın olarak bulunduğu ve vücuttaki depoları

uzun süre yeterli olduğundan, normal beslenen ve emilim bozukluğu olmayan kişilerde B12 vitamini eksikliği sık değildir.

Yeterli hayvansal gıda alamayanlarda besinsel eksikliği görülebilir (1,2). B12 vitamini depoları yeterli olan annelerden doğan bebeklerde hayatın ilk yıllarında eksiklik tablosu görülmezken, B12 vitamini eksikliği olan annelerden doğan bebeklerde, özellikle sadece anne sütü ile besleniyorsa, ağır B12 vitamini eksikliği görülebilir (3-7). Bu vitamin, çeşitli enzimlerin ko-faktörü olarak görev alması yanında, DNA sentezinde de gerekli olduğundan, eksikliğinde hızlı yenilenen ve büyüyen dokularda yapı ve fonksiyon bozukluklarına yol açabilir. Bu sebeple bebeklik dönemindeki eksiklik gelişme geriliğine, nörolojik gelişimin bozulmasına ve ağır megaloblastik pansitopeniye yol açabilir (1,8-10).

B12 vitamini eksikliğinde gastrointestinal sistem (GİS) epitelinde de megaloblastik değişiklikler görülür ve iştahsızlık, kabızlık ve ishal gibi gastrointestinal semptomların bu değişikliklerle ilişkili olabileceği düşünülmüştür (1). Bu yazıda Entamoeba histolytica infestasyonu ile tetiklendiğini düşündüğümüz, başka bir nedene bağlanamayan ve durdurulamayan masif gastrointestinal sistem kanaması olan bir B12 vitamini eksikliği vakası sunuldu.

VAKA SUNUMU

18 aylık erkek hasta, 1 aydan beri devam eden ve son günlerde artan rektal kanama yakınmasıyla getirildi. Anamnezinden 40 yaşındaki annenin 8. çocuğu olarak miadında ve normal ağırlıkta doğduğu, önemli bir hastalık geçirmediği, aşılarının yapılmadığı, halen sadece anne sütü ile beslendiği ve ek gıdaya başlanılmadığı, nöro-motor gelişiminin geri olduğu ve yürümeye henüz başladığı, ailede et tüketiminin yeterli olmadığı, yaklaşık 1.5 aydan beri iştahsızlığı ve halsizliği olduğu, dışkılamasının günde 5-6 defa bazen siyah, bazen taze kan şeklinde olduğu, kliniğimize gelmeden önceki iki gün içinde iki kez 200 mL (22 mL/kg/gün) taze kan verildiği, kanamanın masif şekilde devam etmesi üzerine kliniğimize sevk edildiği öğrenildi. Fizik muayenesinde ağırlığı 9 kg (3-10 persentillerde), boyu 74 cm (3. persentilin altında), genel durumu orta, huzursuz, aktivitesi zayıf, saçları cılız ve açık renkli, periorbital ödem, hepatomegali (karaciğer

midklavikuler hatta 4 cm palpabl), ekstremitelerde ve perineal bölgede pigmentasyon artışı, ödem ve diaper dermatiti bulundu. Hematochezia ve melana şeklinde kanama devam ediyordu.

Laboratuvar incelemelerinde, Hemoglobin 11.7 g/dL, MCV 82.7 fL (öncesinde iki kez kan transfüzyonu yapılmış), lökosit sayısı 2800/mm³ (%42 granulosit), trombosit sayısı 66.800/mm³, total protein 4.4 g/dL, albumin 2.5 g/dL, sodyum 128 meq/L, potasyum 4.5 meq/L, protrombin zamanı (PT) 17 saniye, aktive parsiyel tromboplastin zamanı (aPTT) 31 saniye bulundu. Dışkı incelemesinde Entamoeba histolytica kist ve trofozoitleri görüldü ve Metranidazol tedavisi uygulandı.

Trombosit ve taze donmuş plazma transfüzyonu ve K vitamini yapılarak trombosit sayısı ve PT normal düzeylere getirilmesine ve tranexamic asit (antifibrinolitik ajan) 30 mg/kg/doz, günde 3 defa uygulamasına rağmen, her gün en az bir kez kan transfüzyonu ihtiyacı olacak şekilde kanaması devam etti. Ultrasonografi ve gastro intestinal sistem sintigrafisi ile kanamayı açıklayabilecek bir patolojik durum bulunamadı.

Hastanın beslenme ve gelişme anamnezinin, klinik ve laboratuvar bulgularının bölgemizde sık görülen B 12 vitamini eksikliğini düşündürmesi nedeniyle bakılan B12 vitamini düzeyi 126 pg/mL ve folik asit düzeyi 4.87 ng/mL olarak bulundu. 10 mikrogram / gün dozunda İ.M. olarak B12 vitamini tedavisi başlanmasından iki gün sonra kanama şiddeti azaldı ve 4. günü tamamen düzeldi. Annesinde bakılan B12 vitamini düzeyi de düşük bulundu ve bebekteki eksikliğin doğum öncesinde plasenta yoluyla ve doğum sonrasında anne sütüyle yeterli düzeyde B12 vitamini alınmamasına bağlı olduğu düşünüldü. B12 vitamini tedavisinden sonra nörolojik durumunda da belirgin bir iyileşme gözlenen hasta, eksiklik tedavisi tamamlanıp, beslenmesi yaşına uygun şekilde düzenlenerek yatışının 18. günü taburcu edildi.

TARTIŞMA

Bebeklik dönemindeki B12 vitamini eksikliğinin sık görülen bulguları nörolojik gelişimin bozulması ve megaloblastik

anemi, nötropeni ve trombositopeni gibi hematolojik bulgulardır (1,8). İntestinal mukoza hücreleri de hızlı yenilenen hücrelerdir ve B12 vitamini eksikliğinde DNA sentezinde bozukluk nedeniyle, diğer mukozal bölgelerde olduğu gibi, GİS epitel hücrelerinde de megaloblastik değişiklikler görülür (1). Bu değişiklikler hücre yapısı ve fonksiyonlarını bozarak emilim bozukluğu ve bazı kayıplara yol açabilir. Sonuçta B12 vitamini eksikliği bu vitaminin absorpsiyonu için gereken intestinal hücrelerin üretimini engellediğinden, durumun daha da kötüleşmesine yol açar.

Monogle ve ark. (4) infantil megaloblastozisin en sık görülen nedeninin maternal B12 vitamini eksikliği olduğunu ve bu annelerin yarısının asemptomatik olduğunu bildirmişlerdir. Hastamızın annesinde de B12 vitamini eksikliği bulunması ve hastanın sadece anne sütü ile besleniyor olması, çocuktaki eksikliğin annesindeki eksikliğe bağlı olduğunu düşündürmüştür (1,4,5). Hastamızda B12 vitamin eksikliğine bağlı nörolojik gelişme geriliği, iştahsızlık, halsizlik gibi bulgular daha önce ortaya çıkmış, fakat, ağır GİS kanaması olana kadar tanı gecikmiştir. Kanama, trombositopeninin ve koagülasyon testlerindeki bozukluğun hafifliğine ve daha sonra düzeltilmiş olmasına rağmen durdurulamamış, B12 vitamini tedavisine başlanmasıyla, kemik iliğinde olduğu gibi, GİS mukozasında oluşan hızlı düzelleme kanamanın kontrolünü sağlamıştır. Hastanın dışkı incelemesinde Entamoeba histolytica kist ve trofozoitleri bulunmuş olması, kanamanın muhtemelen bu protozoona bağlı infestasyon ile başlatıldığını düşündürse de, bu protozoonun bölgemizde oldukça sık görülmesi nedeniyle tesadüfen bir arada buldukları da düşünülebilir.

Bu vaka hızlı şekilde yenilenen gastrointestinal sistem mukozasının B12 vitamini eksikliğinden önemli derecede etkilenebileceğini ve çocukluk çağında nedeni bulunamayan GİS kanamalarının etiolojisinde B12 vitamini eksikliğinin de araştırılması gerektiğini göstermiştir.

KAYNAKLAR

1. Whitehead VM, Rosenblatt DS, Cooper BA. Megaloblastic anemia. In: Nathan and

Oski's Hematology of Infancy and Childhood. Nathan DG, Orkin SH, Ginsburg D, Look AT. (eds) 6th ed. Philadelphia, W.B. Saunders Co., 2003: 419-455.

2. Lee GR. Pernicious anemia and other causes of vitamin B 12 (cobalamin) deficiency. In: Wintrobe's Clinical Hematology. Lee GR, Foerster J, Lukens J, Paraskevas F, Greer JP, Rodgers GM. (eds). 10th ed. Baltimore, Williams & Wilkins, 1999: 941-964.
3. Davis JR, Goldenring J, Lubin BH. Nutritional vitamin B-12 deficiency in infants. Am J Dis Child, 1981; 135: 566-567.
4. Monogle PT, Tauro GP. Infantile megaloblastosis secondary to maternal vitamin B 12 deficiency. Clin Lab Hematol, 1997; 19: 23-25.
5. McPhee AJ, Davidson GP, Leahy M, Beare T. Vitamin B12 deficiency in a breast fed infant. Arch Dis Child, 1988; 63: 921-923.
6. Frery N, Huel G, Leroy M, et al. Vitamin B12 among parturients and their newborns and its relationship with birthweight. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol, 1992; 45: 155-163.
7. Guerr-Shinohar EM, Paiva AA, Rondo PH, Yamasaki K, Terzi CA, D'Almedia V. Relationship between total homocysteine and folate levels in pregnant women and their newborn babies according to maternal serum levels of vitamin B12. BJOG, 2002; 109: 784-791.
8. Grattan-Smith PJ, Wilcken B, Procopis PG, Wise GA. The neurological syndrome of infantile cobalamin deficiency: developmental regression and involuntary movements. Mov Disord, 1997; 12: 39-46.
9. Lovblad K, Ramelli G, Remonda L, et al. Retardation of myelination due to dietary vitamin B12 deficiency: cranial MRI findings. Pediatr Radiol, 1997; 27: 155-158.
10. Hall CA. Function of vitamin B12 in the central nervous system as revealed by congenital defects. Am J Hematol, 1990; 34: 121-127.

Yazışma Adresi:

Dr. Ahmet KOÇ

Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi

Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı,

Pediyatrik Hematoloji Bd.63100, ŞANLIURFA

Telefon: 0 414 3141170 / 2140

Faks: 0 414 3151181

Mobil Tel: 0 533 3143280

e-mail: akoc@harran.edu.tr

Gastrointestinal Stromal Tümörler

Kağan ZENGİN, Evrim BEKEN, Cengizhan ÖZDEMİR, Mustafa TAŞKIN

Istanbul Üniversitesi, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi A.B.D

ÖZET

Gastrointestinal stromal tümörler gastrointestinal sistemin mezenkimal kaynaklı en sık tümörleridir. Gastrointestinal sistemin özofagustan rektuma kadar herhangi bir yerinde görülebilirler. Kitle, ağrı, kanama gibi semptomlara neden olabileceği hiçbir belirti vermeden rastlantısal olarak da karşımıza çıkabilir. Primer tümörün agresif ve komplet cerrahi rezeksiyonu en etkili tedavi yöntemidir.

Anahtar Kelimeler: Stromal tümör, gastrointestinal sistem, cerrahi.

SUMMARY

Gastrointestinal stromal tumors

Gastrointestinal stromal tumors are the most common mesenchymal tumors of the Gastrointestinal tract. Gastrointestinal stromal tumours may arise anywhere in the tubular GI tract from the esophagus to the rectum. It may present symptoms like mass, pain, bleeding or can be detected without any symptom. The most effective treatment of the primary tumor is aggressive and complete surgical resection.

Key-words: Stromal tumour, gastrointestinal system, surgery.

Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi 2005;2(3):32-37

GİRİŞ

Gastrointestinal stromal tümörler (GİST) gastrointestinal sistemin (GİS) mezenkimal kaynaklı en sık tümörleridir. GİS 'in özofagustan rektuma kadar herhangi bir yerinde görülebilirler(1). Tüm gastrointestinal tümörlerin %1' den azını oluştururlar(2). Organ tutulumu %50-60 olguda mide, %20-30 olguda ince bağırsaklar, %10 olguda kolon, %5 olguda ise özofagustur(1,3-5). Hastaların büyük çoğunluğu 50-70 yaş arasındadır(2,6-9). Yapılan çoğu çalışmada cinsiyet farkı gösterilemezken(2,10,11) bazı çalışmalarda erkeklerde daha sık(2:1) görülmüştür(12,13).

Tipik olarak, barsak duvarından, genelde de muskularis propria tabakasından çıkarlar(6). gastrointestinal sistemde mezenter veya omentumdan da orijin alabilirler(3,5,14,15). Son yapılan çalışmalarda GİST'lerinin, interstisyel kaval hücrelerinden (ICC)veya ICC'nin kök hücrelerinden orijin aldığı gösterilmiştir(1,16-20). Bu hücreler GİS 'de musküler duvarda kompleks hücresel ağ oluşturan, motilite kontrolünden sorumlu, peysmaker hücreleridir (19).

Mukozal ülserasyona bağlı gastrointestinal kanamanın eşlik ettiği abdominal kitle veya karın ağrısı en sık semptomdur. Diğer semptomlar ise, anoreksiya, disfaji, obstrüksiyon, perforasyon, ve ateştir(2,13). Semptomlar genelde tümörün büyüklüğü lokalizasyonu ile ilgilidir fakat çoğu hastada bunların hiçbiri görülmeyebilir. Bu vakalarda,

tümörler genelde insidental olarak başka nedenlerden ötürü laparotomi yapıldığında saptanır(20). Mide ve İnce bağırsaktaki tümörler ise sıklıkla kanama şikayeti ile gelirler. Özofagus ve Rektumda ilk bulgu belki obstrüksiyon, disfaji veya bağırsak alışkanlığında değişiklik olabilir (20). Semptomlar bulunan yer, boyut, büyüme şekline bağlı olarak değişiklikler gösterebilmektedir(4,21). Üst GİS 'inde tümör mevcut olan hastalar kitleden şikayet ederken, alt GİS 'de tümör görülen hastalar konstipasyondan yakınabilir(4). İntramural tümör büyümesi %20 vakada görülürken genelde kanama şeklinde semptom verir (4). Mezenterik ve omental tümörler herhangi bir semptom vermeden çok büyük boyutlara ulaşabilir(22). Bir çok geniş klinik çalışmada, başvuru esnasında malign GİST lerde metastazların insidansı %50 olarak tesbit edilmiştir(7). Barsak , Biliyer ve Renal obstrüksiyon, asit nadir olarak rapor edilmiştir (6). Metastazların dağılımı bir çok yayında dominant olarak karaciğer ve peritondur (6,7,9,23). Nadir olarak Kemik ve Akciğer metastazı bildirilmiştir.(6,7,23). Bir çok araştırmacı lenf nodunda metastatik hastalık gösterememiştir (6,7) .

GİST'lerinin büyüklüğü birkaç cm den 30 cm kadar değişebilir(2). Karakteristik olarak iyi sınırlı yalancı kapsül içeren tümörlerdir(2). Endofitik yapıda büyürler ve barsak lümeninin devamlılığını genelde etkilemezler. Endofitik

yapıdaki GİST'lerde submukozal kitlenin etkisi ile üzerindeki mukozada nekroz ve ülserasyon olması tipiktir(2). Komşu yapı ve organların nvazyonu, çevre dokularda çok sayıda tümöral nodülün varlığı veya açıkça metastazların varlığı malign GİST'ün karakteristik özelliğidir(2).

GİST'ler birçok değişik klinik patern ve morfolojik karakter gösterdiği için, prognozunu tahmin etmek oldukça güçtür. Malign değişikliklerin veya karaciğer ve periton metastazının erken dönemde olduğu durumlarda prognoz kötüdür(1,25). Prognozu belirleyen en önemli parametreler tümörün boyutu, mitotik hız ve nekrozun varlığı veya yokluğudur(2). Morfolojik özelliklerden tümör büyüklüğü ve mitotik hız, malign davranışın tahmininde en önemli göstergelerdir(1,2,26,27). Appelman ve Helwig in yaptıkları çalışmalarda, 6 cm'den küçük tümörlerde metastaz oranı %20 iken 6 cm den büyük veya eşit tümörlerde metastaz oranı %85 olarak gösterilmiştir. Diğer çalışmalarda da tümörün boyutunun 5 cm'den büyük olmasının kötü prognoz kriteri olduğu belirtilmiştir (2,28-31). Tümörün büyüklüğü yinede tek başına biyolojik davranışın tahmininde yeterli değildir. Çünkü 5 cm'den küçük tümörlerinde metastaz yaptığı bilinmektedir (11). İntramural nekrozda yine kötü prognoz göstergesidir (28). Malign potansiyelin en güvenilir göstergesi mitotik sayıdır. Her ne kadar mitotik indeks malignite göstergesi olsada, düşük mitotik indeks her zaman benign hareketi garanti etmez (2,31). Son yapılan çalışmalara göre C-kit mutasyonu hem tümör boyutunda hemde mitotik hızda artışa sebep olarak prognozu kötü etkiler(3). Lasota ve ark(15), Taniguchi ve ark (32), mutasyon pozitif GİST' ler de rekurens hızı ve ölüm oranının, mutasyon negatif GİST' lere göre daha yüksek olduğunu göstermişlerdir. Buna zıt olarak

Sakurai ve ark. C-kit mutasyonu ve GİST lerin kötü prognozu arasındaki ilişki olmadığını savunmuşlardır. Walderman ve ark larıda benzer sonuca varmışlardır (33).

TANI

Çift kontrastlı gastrointestinal pasaj grafisinde düzgün sınırlı dolun defekti GİST'ü destekler. Endoskopik incelemede, barsak duvarının intakt mukoza ile çevrili, ülserasyon veya kanama gösterebilen düzgün protrüsyonu GİST için karakteristiktir(2). Endoskopik

USG, stromal tümörlerde benign, malign ayırımında yardımcı olmaktadır. Bir çalışmada tümör boyutu 4 cm'den küçük, düzensiz ekstra luminal sınır, ekojenik odak ve kistik alanların bağımsız olarak malignite ile ilgisi gösterilmiştir(2,34). Stromal tümörün tanısı endoskopik USG de 4. hipoekoik kattan(müskularis propria) uzanan hipoekoik yapıda bir kitlenin görülmesi ile konulur. Conlon ve ark yaptığı çalışmada preoperatif endoskopik biopsi %49 hastada tanı koydurmuştur.(12). GİST submukozal yerleşimli olduklarından biyopside yeterli doku elde edilebilmesi zordur. Özofagustaki tüm stromal tümörler benign karakterde olup üst GİS endoskopisi, karsinom ihtimali düşünülerek yapılmalıdır. Eğer kitle üzerindeki mukoza bütünlüğü bozulmamış ise biopsi yapılmamalıdır. İntraoperatif özofagus perforasyonu, endoskopik biopsi sonrasında daha fazla insidansla görülmektedir(35). Perkutan biopsi bazı yazarlar tarafından preoperatif tanı için destek görsede.batın içi tümör yayılımına sebep olabileceği için önerilmemektedir (36). Perkutan biopsi sadece tümörün kesin olarak rezektable olmadığını düşünüldüğü durumlarda veya alternatif olarak lenfoma veya germ hücre tümöründen şüphelenildiği zaman yapılmalıdır(4). Bilgisayarlı Tomografi (BT) veya Manyetik Rezonans (MR), GİST' leri mide ve ince bağırsaktan kaynaklanan heterojen ekzofitik kontrast tutan kitle olarak tanı(6).

PATOLOJİ

Elektron mikroskopisi GİST lerde çok geniş yapısal farklılıklar olduğunu göstermiştir. Sıklıkla miyoid ,nöral ve/veya gaglionik özelliklerin hepsi bir tümörde görülür. Sitolojik olarak 2 temel hücre tipi hakimiyeti vardır spindle ve epitolooid hücre tipi (2) . Hüresel morfoloji ile immun fenotiplemenin korelasyon gösterdiğine dahil yapılan çalışmalar başarılı olmamıştır (20) .

TEDAVİ

Primer tümörün agresif ve komplet cerrahi rezeksiyonu en etkili tedavi yöntemidir (6-8,35). Özofagusta yerleşim gösteren benign karakterli GİST'lerde toroskopik yardımcı cerrahi ve enükleasyon tercih edilebilir(35). Malign lezyonlarda ise uzun sürvi sağlayan ösefajektomi tercih edilir(36). Preoperatif tanı koymak sıklıkla zor olduğu için operasyon esnasında donuk kesi gönderilmelidir. Böylece

stromal tümörlerin adeno karsinoma veya lenfomadan ayrımı yapılabilir ve operasyonun şekli belirlenir. Eğer donuk kesi sonucunda stromal tümör saptanırsa malign gibi tedavi edilir. Gerçek kapsülü olmadığı için enükleasyon ile yeterli rezeksiyon sınırı elde edilemez. Komşu organ tutulumunda mümkünse enblok rezeksiyon yapılmalıdır(38,39). Bu yüzden duodonal GİST'lerde pankreatiko- duodenektomi veya rektum tutulumlarında abdominooperineal rezeksiyon(APR) yapılmalıdır. Son literatürlerde rektal sarkoma nedeni ile lokal eksizyon yapılan hastaların % 68 inde lokal nüks saptanmışken APR yapılmış hastaların %20 sin de lokal nüks saptanmıştır(21). Fakat uzun dönem sağ kalımlarda her iki grup arasında farklılık görülmemiştir. Tümörün batin içi yayılımını engellemek için çaba sarf edilmelidir. Tümör rüptürü yüksek peritoneal nüks ile ilişkilidir(40).

GİST'lerin lokal nüksü oldukça yüksektir. Rektal GİST'lerde bu oran %67'dir, sıklıkla GİST'ler mezentere metastaz yaparlar(21). Patolojik olarak negatif sınırları doğrulanarak tam rezeksiyonlar yapılmasına rağmen bir çok hastada tümör nüksü görülür, bu mide kaynaklı GİST'lerde %76, ince ve kalın barsakta %64 dür(40). Nüks en sık ilk iki yıl içinde görülür(2). Uzun dönem takiplerde mitoz oranı düşük hastalarda 10 yıldan uzun nüksüz dönem tespit edilmiştir(2).Lokal ve uzak nüks oranının yüksek oluşu cerrahiye ek tedavi yöntemine de ihtiyaç olduğunu göstermektedir. Son zamanlara kadar kemoterapiye yanıt oranları hayal kırıklığı oluşturmuştur. Umut verici olarak yeni Tirozin Kinaz İnhibitörü , STI -571(imatinib mesylate; Gleevec) son klinik çalışmalarda başarılı sonuçlar vermiştir(41) STI-571 alan GİST lü hastalarda PET görüntüleme yöntemi ile ,morfolojik ve yapısal değişikliklerin ortaya çıkmasından önce metabolik iyileşmenin tesbiti mümkündür(6). Adjuvan radyo terapinin rekürensiz azalttığı ve rektal GİST'lerin küratif rezeksiyonundan sonra surviyi uzatdığı gösterilmiştir.(5).

GİST lerde 5 yıllık ortalama sağ kalım oranı %28-35 iken, komplet rezeksiyon sonrasında %65 e kadar yükselmiştir(4). Düşük grade'li rektal GİST'ler ,yüksek grade'li GİST' lere göre anlamlı olarak daha uzun ortalama yaşam süreleri vardır(4). Eldeki veriler rektal GİST'lü hastaların %10-20' sinde rezeksiyon ile kür

sağlandığını ve 15 yıl süresince rekürensiz potansiyel risk olduğunu göstermektedir(4). Rektal GİST'lerin ameliyatından sonra en sık ölüm sebebi lokal rekürensiz ziyade uzak metastazdır(4). Gastrointestinal sistemin primer tümörleri sıklıkla mezentere metastaz yapar(4). En sık uzak metastaz karaciğer olarak saptanmıştır(4). GİST lerin hepatic metastazlarının rezeksiyonu denemiştir fakat hepatektomi sonrasında hiçbir hastada 5 yıl süreli sağ kalım görülmemiştir(4).

Sürvi rezeksiyonun tam olarak yapılması ile paralellik gösterir(2, 39, 41). Yapılan bir çalışmada mide orijinli GİST nedeni ile opere edilen 32 hastanın 21'ine küratif, 11'ine ise palyatif rezeksiyon yapılmış, komşu organ rezeksiyonu ise %38 hastada yapılmıştır, 5 yıllık sürvi küratif rezeksiyon yapılanlarda %34 olarak bulunurken palyatif rezeksiyon yapılan grupta %10 olarak tespit edilmiştir(39). İnce ve kalın barsak kaynaklı GİST hastalarının % 38 inde komşu organ tutulumu vardır. % 72 sinde tam rezeksiyon yapılmış ortalama sürvi tam rezeksiyon yapılanlarda 33 ay iken palyatif rezeksiyon yapılanlarda 15 ay saptanmıştır(2).

Ng ve arkadaşlarının(40) yaptıkları çalışmada tümör ekimi olmadan yapılan tam rezeksiyon sürvi açısından bağımsız bir prognostik değer olarak belirtilmiştir. Başka bir çalışmada geniş rezeksiyon yapılan hastalarda sürvi olarak fark tespit edilemezken mikroskopik olarak negatif sınırın pozitif sınıra üstünlüğü saptanmıştır(2). düşük grade'li lezyon ve uzun dönem hastalısız periyodu olan hastalarda agresif metazektomi yapılmalıdır(2). Seri BT çekimleri ile hastaların yakın takibi erken tanı konmasını ve yüksek rezeksiyon imkanını sağlar(2).

KAYNAKLAR

1. Park JK, Choi SH, Lee S, Min KO, Yun SS, Jeon HM.: Malignant gastrointestinal stromal tumor of the gallbladder. J Korean Med Sci. 2004 Oct;19(5):763-7.
2. Pithorecky I, Cheney RT, Kraybill WG, Gibbs JF.: Gastrointestinal stromal tumors: current diagnosis, biologic behavior, and management. Ann Surg Oncol. 2000 Oct;7(9):705-12.
3. Emory TS, Sobin LH, Lukes L, Lee DH, O'Leary TJ.: Prognosis of gastrointestinal smooth-muscle (stromal) tumors: dependence on anatomic site. Am J Surg Pathol. 1999 Jan;23(1):82-7.

4. Nakayama T, Hirose H, Isobe K, Shiraishi K, Nishiumi T, Mori S, Furuta Y, Kasahara M.: Gastrointestinal stromal tumor of the rectal mesentery. *J Gastroenterol.* 2003;38(2):186-9.
5. Mazzia C, Porcher C, Jule Y, Christen MO, Henry M.: Ultrastructural study of relationships between c-kit immunoreactive interstitial cells and other cellular elements in the human colon. *Histochem Cell Biol.* 2000 May;113(5):401-11.
6. Hersh MR, Choi J, Garrett C, Clark R.: Imaging gastrointestinal stromal tumors. *Cancer Control.* 2005 Apr;12(2):111-5.
7. DeMatteo RP, Lewis JJ, Leung D, Mudan SS, Woodruff JM, Brennan MF: Two hundred gastrointestinal stromal tumors: recurrence patterns and prognostic factors for survival. *Ann Surg.* 2000 Jan;231(1):51-8.
8. Ludwig DJ, Traverso LW.: Gut stromal tumors and their clinical behavior. *Am J Surg.* 1997 May;173(5):390-4.
9. Crosby JA, Catton CN, Davis A, Couture J, O'Sullivan B, Kandel R, Swallow CJ.: Malignant gastrointestinal stromal tumors of the small intestine: a review of 50 cases from a prospective database. *Ann Surg Oncol.* 2001 Jan-Feb;8(1):50-9.
10. Spiliotis J, Scopa CD, Kyriakopoulou D, Pitsis A, Melachrinou M, Tzoracoleftherakis E, Androulakis J.: Smooth muscle tumors of the gastrointestinal tract. A 10-year experience. *Eur J Surg Oncol.* 1992 Dec;18(6):580-4.
11. Evans HL.: Smooth muscle tumors of the gastrointestinal tract. A study of 56 cases followed for a minimum of 10 years. *Cancer.* 1985 Nov 1;56(9):2242-50.
12. Conlon KC, Casper ES, Brennan MF.: Primary gastrointestinal sarcomas: analysis of prognostic variables. *Ann Surg Oncol.* 1995 Jan;2(1):26-31.
13. He LJ, Wang BS, Chen CC.: Smooth muscle tumours of the digestive tract: report of 160 cases. *Br J Surg.* 1988 Feb;75(2):184-6.
14. Licht JD, Weissmann LB, Antman K.: Gastrointestinal sarcomas. *Semin Oncol.* 1988 Apr;15(2):181-8.
15. Lasota J, Jasinski M, Sarlomo-Rikala M, Miettinen M.: Mutations in exon 11 of c-Kit occur preferentially in malignant versus benign gastrointestinal stromal tumors and do not occur in leiomyomas or leiomyosarcomas. *Am J Pathol.* 1999 Jan;154(1):53-60.
16. Wang L, Vargas H, French SW. Cellular origin of gastrointestinal stromal tumors: a study of 27 cases. *Arch Pathol Lab Med.* 2000 Oct;124(10):1471-5.
17. Kindblom LG, Remotti HE, Aldenborg F, Meis-Kindblom JM.: Gastrointestinal pacemaker cell tumor (GIPACT): gastrointestinal stromal tumors show phenotypic characteristics of the interstitial cells of Cajal. *Am J Pathol.* 1998 May;152(5):1259-69.
18. Sircar K, Hewlett BR, Huizinga JD, Chorneyko K, Berezin I, Riddell RH.: Interstitial cells of Cajal as precursors of gastrointestinal stromal tumors. *Am J Surg Pathol.* 1999 Apr;23(4):377-89.
19. Ward SM, Burns AJ, Torihashi S, Sanders KM.: Mutation of the proto-oncogene c-kit blocks development of interstitial cells and electrical rhythmicity in murine intestine. *J Physiol.* 1994 Oct 1;480 (Pt 1):91-7.
20. Strickland L, Letson GD, Muro-Cacho CA.: Gastrointestinal stromal tumors. *Cancer Control.* 2001 May-Jun;8(3):252-61.
21. Khalifa AA, Bong WL, Rao VK, Williams MJ.: Leiomyosarcoma of the rectum. Report of a case and review of the literature. *Dis Colon Rectum.* 1986 Jun;29(6):427-32.
22. Shiu MH, Farr GH, Egeli RA, Quan SH, Hajdu SI.: Myosarcomas of the small and large intestine: a clinicopathologic study. *J Surg Oncol.* 1983 Sep;24(1):67-72.
23. Burkill GJ, Badran M, Al-Muderis O, Meirion Thomas J, Judson IR, Fisher C, Moskovic EC.: Malignant gastrointestinal stromal tumor: distribution, imaging features, and pattern of metastatic spread. *Radiology.* 2003 Feb;226(2):527-32.
24. Myerson RJ., Michalski JM.: Gastrointestinal stromal tumours. In: Rustgi AK, ed. *Gastrointestinal Cancers: Biology, Diagnosis, and therapy.* Philadelphia: Lippincott-Raven, 1995:575-84.
25. Hjermsstad BM, Sobin LH, Helwig EB.: Stromal tumors of the gastrointestinal tract: myogenic or neurogenic? *Am J Surg Pathol.* 1987 May;11(5):383-6.
26. Fletcher CD, Berman JJ, Corless C, Gorstein F, Lasota J, et al.: Diagnosis of gastrointestinal stromal tumors: A consensus approach. *Hum Pathol.* 2002 May;33(5):459-65.
27. Miettinen M, Sarlomo-Rikala M, Lasota J.: Gastrointestinal stromal tumors: recent advances in understanding of their biology. *Hum Pathol.* 1999 Oct;30(10):1213-20.

28. Chou FF, Eng HL, Sheen-Chen SM.: Smooth muscle tumors of the gastrointestinal tract: analysis of prognostic factors. *Surgery*. 1996 Feb;119(2):171-7.
29. Dougherty MJ, Compton C, Talbert M, Wood WC.: Sarcomas of the gastrointestinal tract. Separation into favorable and unfavorable prognostic groups by mitotic count. *Ann Surg*. 1991 Nov;214(5):569-74.
30. Emory TS, Sobin LH, Lukes L, Lee DH, O'Leary TJ.: Prognosis of gastrointestinal smooth-muscle (stromal) tumors: dependence on anatomic site. *Am J Surg Pathol*. 1999 Jan;23(1):82-7.
31. Ballarini C, Intra M, Ceretti AP, Prestipino F, Bianchi FM, et al.: Gastrointestinal stromal tumors: a "benign" tumor with hepatic metastasis after 11 years. *Tumori*. 1998 Jan-Feb;84(1):78-81.
32. Taniguchi M, Nishida T, Hirota S, Isozaki K, Ito T, et al : Effect of c-kit mutation on prognosis of gastrointestinal stromal tumors. *Cancer Res*. 1999 Sep 1;59(17):4297-300.
33. Wardelmann E, Neidt I, Bierhoff E, Speidel N, Manegold C, Fischer HP, Pfeifer U, Pietsch T.: c-kit mutations in gastrointestinal stromal tumors occur preferentially in the spindle rather than in the epithelioid cell variant. *Mod Pathol*. 2002 Feb;15(2):125-36.
34. Chak A, Canto MI, Rosch T, Dittler HJ, Hawes RH, et al.: Endosonographic differentiation of benign and malignant stromal cell tumors. *Gastrointest Endosc*. 1997 Jun;45(6):468-73.
35. Bonavina L, Segalin A, Rosati R, Pavanello M, Peracchia A.: Surgical therapy of esophageal leiomyoma. *J Am Coll Surg*. 1995 Sep;181(3):257-62.
36. Dodd LG, Nelson RC, Mooney EE, Gottfried M: Fine-needle aspiration of gastrointestinal stromal tumors. *Am J Clin Pathol*. 1998 Apr;109(4):439-43.
37. Rocco G, Trastek VF, Deschamps C, Allen MS, Miller DL, Pairolero PC.: Leiomyosarcoma of the esophagus: results of surgical treatment. *Ann Thorac Surg*. 1998 Sep;66(3):894-6.
38. Carson W, Karakousis C, Douglass H, Rao U, Palmer ML.: Results of aggressive treatment of gastric sarcoma. *Ann Surg Oncol*. 1994 May;1(3):244-51.
39. Karakousis CP, Blumenson LE, Canavese G, Rao U.: Surgery for disseminated abdominal sarcoma. *Am J Surg*. 1992 Jun;163(6):560-4.
40. Ng EH, Pollock RE, Munsell MF, Atkinson EN, Romsdahl MM.: Prognostic factors influencing survival in gastrointestinal leiomyosarcomas. Implications for surgical management and staging. *Ann Surg*. 1992 Jan;215(1):68-77.
41. van Oosterom AT, Judson I, Verweij J, Stroobants S, Donato di Paola E, et al.: Safety and efficacy of imatinib (STI571) in metastatic gastrointestinal stromal tumours: a phase I study. *Lancet*. 2001 Oct 27;358(9291):1421-3.

Yazışma adresi:

Kağan ZENGİN

Zübeyde Hanım Cd 28/2 34680

Çengelköy/Üsküdar/İstanbul-Türkiye