

Karaciğer hücreli karsinomalarda p53 ekspresyonunun immünohistokimyasal olarak belirlenmesi

Immunohistochemical identification of p53 expression in hepatocellular carcinoma

Dr. Mustafa TUNÇ¹, Dr. Tekinalp GELEN¹, Dr. Gülay ÖZBİLİM¹, Dr. Özlem ELPEK¹,
Dr Mehmet ÖĞÜŞ², Dr. Figen SARGIN¹, Dr. İnci SÜLEYMANLAR³

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji¹, Genel Cerrahi² ve Dahiliye³ Anabilim Dalları, Antalya

ÖZET: P53 gen mutasyonunun karaciğer hücreli kanser dahil çeşitli malign hastalıkların gelişiminde önemli rolü olduğu kabul edilmektedir. Bu çalışmada karaciğer hücreli kanser (KHK)'li 20 olguda laparoskopik kenar biopsisi veya lobektomi örneklerinden hazırlanmış preparatlarda alcian blue, mucicarmine, ve monoklonal karsino embriojenik antijen (CEA) uygulanarak metastatik adenokarsinom-kolanjiokarsinom ayırıcı tanısı yapıldıktan sonra anti p53 antikorunu kullanarak immünohistokimyasal yöntemle p53 ekspresyonu araştırıldı. Vakalarımızın 10 tanesi iyi, 7 tanesi orta ve 3 tanesi kötü diferansiyedir. p53 9 vakada (%45) pozitif boyanmıştır. Pozitif boyanan vakaların 5 tanesi iyi, 3 tanesi orta ve 1 tanesi kötü diferansiyedir. Çevre dokuda hiç p53 pozitifliği saptanmamıştır. Çalışmamızda, p53 pozitifliğinin çevre dokudaki patoloji türü, karaciğer hücre displazisi bulunması ve hücre diferansiasyonu ile anlamlı bir ilişkisi görülmemiştir.

Anahtar kelimeler: **Karaciğer hücreli karsinom, p53, karsinoembriojenik antijen, immünohistokimya**

SUMMARY: p53 gene mutation has been regarded critical for the development of various malignant diseases, including hepatocellular carcinoma. In this study, 20 hepatocellular carcinoma cases diagnosed histologically either by wedge liver biopsy or from specimen obtained during lobectomy were explored. Differential diagnosis of cholangiocarcinoma and metastatic adenocarcinoma was done by using conventional alcian blue and mucicarmine stainings and monoclonal carcinoembryogenic antigen immunohistochemistry. Specimens were then investigated immunohistochemically using anti-p53 antibody. Ten of our cases had well, seven had moderately, and three had poorly differentiated hepatocellular carcinoma. p53 staining was positive in nine cases (45%) of which five were well, three moderately, and one poorly differentiated. There was no staining in non-carcinomatous cells. No correlation was found between p53 positivity and hepatocellular carcinoma differentiation, ranging from liver cell dysplasia to poorly differentiated hepatocellular carcinoma.

Key words: **Hepatocellular carcinoma, p53, carcinoembriojenik antijene, immunohistochemistry**

P53 geni başlangıçta, transforme hücrelerde yüksek seviyelerde bulunduğu için onkogen olduğu sanılmış, ancak daha sonra bu biriken p53 proteinin mutant gen tarafından eksprese edildiği saptanmıştır (1,2). Çalışmalar göstermiştir ki; p53 geni, majör bir tümör supresör genidir. Bu genin ürünü olan p53 protein ise nükleer bir proteindir ve normal hücrelerde yaşam süresi çok kısa olduğu için (5-20 dk.) standart immünohistokimyasal yöntemlerle saptanamaz. Ancak bir genetik değişim geçirirse saptanabilir düzeylere ulaşır. Ancak, p53 geninin tam kaybında yine immünohistokimyasal olarak saptanamaz (3-5).

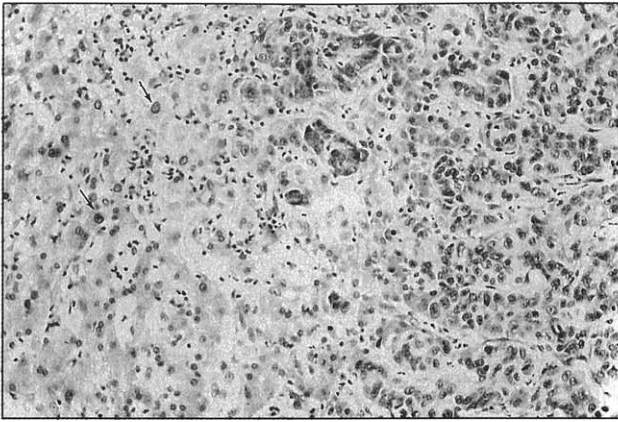
Normal p53 protein, DNA'sı hasara uğramış hücre

reyi apoptozisi başlatarak ortadan kaldırmak ve hücre bölünmesini kontrol etmek yoluyla hücreyi pek çok onkogen ürününün aktivitesinden korur. Mutasyon veya p53'ün tam kaybında ise, onkogen ürünleri hücre içinde serbest kalarak hücrenel transformasyon ve neoplazileri indükler (4,5).

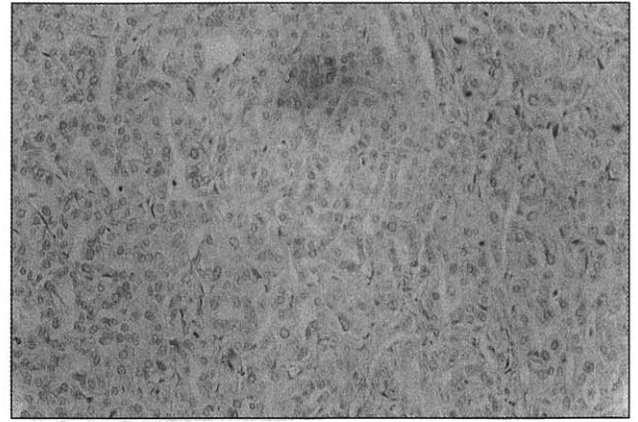
Biz bu çalışmamızda, karaciğer hücreli karsinomlarda (KHK) p53 protein varlığını immünohistokimyasal olarak araştırarak, p53 protein varlığının histolojik tip, diferansiasyon, karaciğer hücre displazisi gibi histolojik bulgularla ilişkisini ortaya koyduk.

GEREÇ ve YÖNTEM

Akdeniz Üniversitesi patoloji anabilim dalında 1981-1995 yılları arasında saptanan 20 adet KHK



Resim 1. KHK gelişimi ve çevrede karaciğer hücre displazisi (Okular; displazik hücreler) (Hematoksilen-Eozin, X200).



Resim 2. Psödoglandüler KHK'da seyrek (+) p53 pozitifliği (p53-DAB-Hematoksilen, X200).

vakası çalışılmıştır. Bu vakalar hepatik lobektomi, nodülektomi veya wedge biopsi ile tanı alan vakalardır. İğne biopsisi ile tanı almış biopsiler, materyal yetersiz olabileceği için çalışmaya dahil edilmemiştir.

Klinik bilgiler patoloji arşivi ve hastane dosya arşivinden elde edilmiştir. Öncelikle, olguların parafin bloklarından yapılan 4 mm'lik kesitler ayrıncı tanı amacı ile hematoksilen-eosin, mucicarmine, alcian blue ile histokimyasal olarak, monoklonal CEA (karsinoembriyonik antijen) (clone Zc23, Zymed) ile immünohistokimyasal olarak boyanmış ve KHK olduğu kanıtlanan bu 20 karaciğer dokusu, p53 (clone DO-7, Dako) ile avidin-biotin kompleks tekniği kullanılarak immünohistokimyasal olarak boyanmıştır. Kromojen olarak DAB tabletleri kullanılmıştır.

BULGULAR

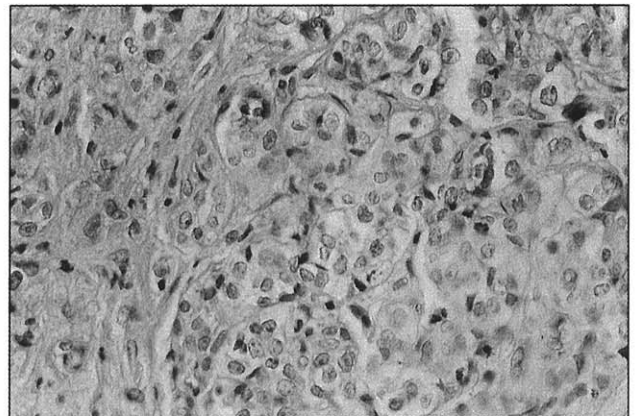
Vakalarımızın 12 tanesi erkek, 8 tanesi bayan, yaş ortalaması 56'dır. Histolojik ve immünohistokimyasal bulgularımız Tablo 1'de özetlenmiştir. Buna göre tek başına veya diğer histolojik tiplerle beraber en sık trabeküler tip görülmüştür (17 vakada). Daha sonra psödoglandüler tip (8 vaka) ve solid tipler (7 vaka) görülmüştür.

Vakalarımızın 10 tanesi iyi (%50), 7 tanesi orta (%35), 3 tanesi kötü (%15) diferansiyedir. İki kötü diferansiyeli vakamız (no. 4,14) iyi diferansiyeli bölgeler de içermektedir. Tümör çevresi karaciğer dokusunda 7 vakada karaciğer sirozu (S), 3 vakada kronik aktif hepatit (KAH), 7 vakada ise spesifik olmayan reaktif hepatit (NRH) izlenmiştir. 10 vakada çevre dokuda karaciğer hücre displazisi (KHD) görülmüştür. Bunların 3 tanesinde S, 1 ta-

nesinde KAH ve 4 tanesinde NRH mevcuttur (Resim 1).

Vakalarımızın adenokarsinom ve kolanjiokarsinomdan ayrıncı tanısını yapmak için mucicarmine ve alcian blue ile hücre sitoplazmalarında nötral ve asit müsin varlığı araştırıldı. Hiçbir vakada pozitiflik görülmedi. Ayrıca CEA immünohistokimyasal boyamasında 5 vakada safra kanalikül boyanması (no. 6,7,12,16,18), 2 vakada ise sitoplazmik boyanma saptandı (no. 15,17) (Resim 4).

p53 değerlendirilmesinde, boyanma yoğunluğuna bakılmaksızın hücre nükleuslarına spesifik tüm boyanmalar pozitif kabul edilmiştir. Hücrelerin boyanma sıklığı, semikantitatif olarak 5 derece üzerinden değerlendirilmiştir (Tablo 1). Buna göre, ±; %1-5 hücrede, +; %5-25 hücrede, ++; %25-50 hücrede, +++; %50-75 hücrede, ++++; %75-100 hücrede pozitifdir. Dokuz vakada (%45) p53 boyanması saptanmıştır. Bunların 5 tanesi iyi (%55), 3 tanesi orta (%33) ve 1 tanesi kötü (%11)



Resim 3. Dezmozoplazi gösteren psödoglandüler KHK'da yoğun (+++) p53 pozitifliği (P53-DAB-Hematoksilen, X400).

Tablo 1. HSK vakalarında histolojik bulgular

Vaka No	Yaş/ Cins	Diferansiasyon	Histolojik Tip	Nekroz	Çevre doku	CEA	P53
1	60/E	iyi	trabeküler	-	NRH	-	+++
2	50/E	iyi	trabeküler	-	-	-	+
3	58/E	orta	solid+ trabeküler	-	S,KHD	-	-
4	77/E	iyi+kötü	solid+ trabeküler	+	KHD	-	-
5	58/E	orta	solid+ trabeküler	+++	S,KHD	-	-
6	60/E	iyi	trabeküler+ psödoglandüler	-	S, kısmi kapsül	+	-
7	52/E	orta	trabeküler+ psödoglandüler	++	KAH, KHD	++	+
8	63/K	iyi	trabeküler	+	NRH, KHD	-	-
9	80/K	kötü	solid+ trabeküler+dev hücreli	++	-	-	++++
10	?/E	iyi	trabeküler+ psödoglandüler	-	NRH, KHD	-	±
11	55/K	orta	trabeküler+ solid	+	S, kısmi kapsül	-	-
12	56/K	iyi	psödoglandüler	-	NRH, KHD	++	+
13	37/K	iyi	solid+ trabeküler+ şeffaf hücreli	-	NRH, KHD, tam kapsül	-	-
14	50/K	iyi+kötü	solid+ trabeküler	-	S	-	-
15	31/K	iyi	trabeküler+ psödoglandüler	-	KAH, desmoplazi	++	-
16	68/E	orta	solid	++	KAH, tam kapsül	+	++++
17	59/K	orta	trabeküler+ psödoglandüler +şeffaf hücreli	-	S, KHD	+++	+++
18	47/E	iyi	trabeküler+ psödoglandüler	-	NRH, KHD, desmoplazi	+	+
19	53/K	orta	trabeküler+ solid+şeffaf hücreli	+	NRH	-	-
20	58/E	iyi	trabeküler+ psödoglandüler	+	S, tam kapsül	-	-

KHD: Karaciğer hücre displazisi.
NRH: Nonspesifik reaktif hepatit.

S: Karaciğer sirozu.
SK: Safra kanalikül boyanması

KAH: Kronik aktif hepatit.
ST: Stoplazmik boyanma.

*P53 ve CEA için; -, yok

±; hücrelerin %5'inden azında pozitif
+; %5-25 arası hücrede pozitif
++; %25-50 arası hücrede pozitif
+++; %50-75 arası hücrede pozitif
++++; %75-100 arası hücrede pozitif

**Nekroz için;

-; yok
+; az miktarda
++; orta miktarda
+++; yaygın

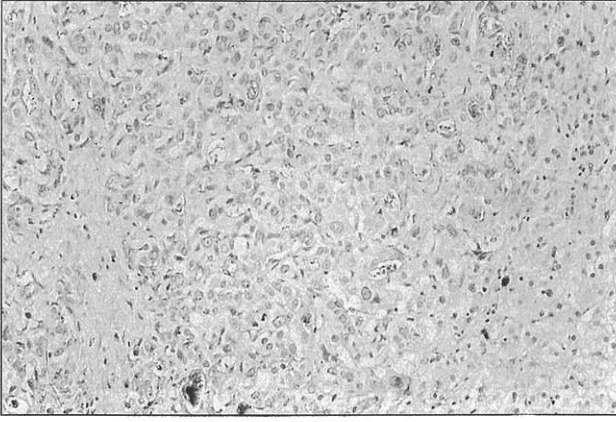
diferansiyedir. Kötü diferansiye bölgeler bulunan 2 vakada (no. 4,14) p53 pozitifliği görülmemiştir. Hiçbir vakada, tümör dışı çevre dokuda, displazik veya normal karaciğer hücrelerinde p53 boyanmasına rastlanmamıştır (Resim 2,3).

TARTIŞMA

Karaciğer hücreli karsinom için kriterler: endotel

ile döşeli trabeküler veya psödoglandüler şeklinde dizelenen sinüzoidal patern ve safra damlacıkları bulunmasıdır. Kolanjiokarsinom-KHK ayrımı için, bu paternler belirgin değilse hücre içi müsin bulunup bulunmadığına bakılır (6-8).

İmmünohistokimyasal çalışmalarda, kolanjiokarsinom-metastatik karsinom-KHK ayrımında yararlı olabilecek bazı antikorlar saptanmıştır; Alfa fe-



Resim 4. KHK'da monoklonal CEA ile safra kanalikül boyanması (CEA-DAB-Hematoxylin, X200).

toprotein'in, KHK için spesifitesi yüksek ancak sensitivitesi düşüktür (6,7,9). Monoklonal karsinoembrionik antijen (CEA) pozitifliğinin KHK tanısından uzaklaştırdığı kabul edilsede (6), orta ve kötü diferansiye KHK'larda da sitoplazmik pozitiflik saptanmaktadır (9). Nitekim, bizimde 2 KHK vakamız CEA ile pozitif boyanmıştır. Buna karşılık, poliklonal CEA ile safra kanalikül boyanma paterninin KHK için oldukça spesifik ve sensitif olduğu belirtilmiştir (9). Kolanjiokarsinomanın metastatik karsinomadan ayrımı ise histolojik olarak ve metastatik tümörün spesifik markerları dışında, immünohistokimyasal olarak imkansızdır (6).

Çalışmamızda monoklonal CEA ile sitoplazmik pozitiflik saptanan 2 vakanın kombine KHK-KK olabileceği düşünülmüş, ancak 'alcian blue' ve 'mucicarmine' ile sitoplazmik müsin içermediği için yalnız KHK olarak tanımlanmıştır (7). İlginç olarak 5 vakamızda monoklonal CEA ile, poliklonal CEA için spesifik bir boyanma şekli olan safra kanalikül boyanma paterni saptanmıştır.

İmmünohistokimyasal olarak saptanan p53 protein esas olarak mutant p53'dür. Nükleotid sekans analizleri pAb 1801 ile pozitif nükleer boyanmanın, p53 geninde nokta mutasyon olması ile yakın ilişkili olduğunu göstermektedir (1,10). Livni ve ark. (11) tümör dışı karaciğer dokusunda da pozitiflik saptarken buna diğer çalışmalarda rastlamadık. Bizim çalışmamızda da çevre dokuda, displazik karaciğer hücrelerinde veya diğer hücrelerde pozitiflik görülmemiştir.

KHK'da p53 mutasyonlarına, aflatoksin B1 ile ilişkili bölgelerde ve hepatit-B virus (HBV) enfeksiyonunun yoğun olduğu bölgelerde sık rastlanmıştır (1,12). Feitelson ve ark. (13) HBV'nin HBx

antijeninin p53'e bağlandığını ve bunun KHK gelişiminde önemli olduğunu ortaya koymuştur. Aflatoksin B1 ile kontamine besinlerin tüketildiği Afrika (14) ve Çin'in (15) bazı bölgelerinde yapılan araştırmalarda ise KHK'ların %50'sinde p53 geninde mutasyon saptanmıştır. Bu mutasyon, çoğunlukla sıcak nokta olarak nitelenen; kodon 249'da G→T transversiyonu şeklindedir. Buna karşın, aflatoksin kullanımının fazla olmadığı bölgelerde, mutasyon p53 geninin herhangi bir bölgesinde olabilmektedir (1,10).

Aflatoksinin az oranda bulunduğu bölgelerde, Japon hastalar üzerinde yapılan bir araştırmada, DO7 ve pAb 1801 ile immünohistokimyasal olarak saptanan p53 ekspresyonu, %30 oranında bulunmuştur (12). Bir başka çalışmada, RNA veya protein düzeyinde, p53 gen ekspresyonu oranı %48,4 bulunmuştur (1). Siroz+KHK içeren 12 vakada yapılan bir başka çalışmada ise %67 p53 pozitifliği saptanmıştır (11). Bu çelişki, pozitif ve negatif değerlendirme kriterleri arasındaki farklılardan kaynaklanıyor olabileceği, veya p53 gen değişiklikleri her zaman p53 protein birikimine yol açmıyor olabileceği şeklinde değerlendirilmiştir (1,12).

Bizim çalışmamızda, %45 oranında p53 pozitifliği saptanmıştır. Ancak, %5'den daha az oranda hücrede pozitiflik görülen 1 vakamızı hariç tutarsak, p53 pozitiflik oranı %40 olacaktır. Bu oran, moleküler tekniklerin kullanıldığı çalışmalar ile karşılaştırıldığında (1,10) yüksek gözükmemektedir. Ayrıca, Türkiye'de pAb 1801 ile yapılan immünohistokimyasal bir çalışmada, p53 pozitifliği oranı %50 bulunmuş, üstelik bizim çalışmamızda olduğu gibi, histolojik grade ile ilişkisiz olduğu görülmüştür (16).

Çalışmamızda, p53 pozitifliğinin çevre dokudaki patoloji türü, KHD bulunması, hücre diferansiasyonu ile anlamlı bir ilişkisi görülmemiştir. Diferansiasyonla ilişkisinin bulunmaması prognostik bir marker olma ihtimalini azaltıyor gibi görünse de, bunun ayrıca hastaların ortalama yaşam süreleri ile karşılaştırılarak araştırılması gerektiği kanısındayız.

p53 gen değişikliklerine, kolorektal, meme, akciğer karsinomları gibi pek çok karsinomda da rastlanmaktadır. Üstelik, p53 mutasyonunun, meme ve prostat gibi bazı karsinomlarda kötü prognostik bir gösterge olduğu belirtilmiştir (1,3,17). Buna karşın, Haerslev ve Jacobsen (18) meme karsinomalarında, formalinde fikse edilmiş, parafine gömülmüş dokularda immünohistokimyasal

olarak saptanan p53 ekspresyonunun, bilinen prognostik faktörlere karşı bir üstünlüğünün olmadığını belirtmiştir. Ayrıca, p53 immün boyamanın sensitivitesinin %75, pozitifliği belirleme oranının ise yalnızca %63 olduğu belirtilmektedir (2). Bunun, özellikle parafin bloklara uygulanan immünohistokimyanın p53 mutasyonlarını saptamadaki yetersizliği veya immünohistokimyanın tek bir allel gendeki mutasyonu saptayamaması

veya p53 geninin tam kaybı sonucu olabileceği iddia edilmektedir (18,19).

Henüz immünohistokimya ucuz, hızlı ve kolay bir teknik olarak önemini korumaktadır (19). Ancak, şu anda ortaya çıkan tabloya göre, özellikle parafin kesitlerde çalışılan p53 immünohistokimyanın, p53 gen mutasyonlarını saptamadaki öneminin ve prognostik değerinin ortaya konması için daha pek çok çalışmaya ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. Ng IOL, Srivastava G, Phil LPC, Tsang SWY, Ng MMT. Overexpression and point mutations of p53 tumor suppressor carcinomas in Hong Kong Chinese people. *Cancer* 1994; 74:30-37.
2. Locker J. Tumor suppressor genes and the practice of surgical pathology. *Human Pathol* 1995; 26:359-361.
3. Jensen RA, Page DL. P53: The promising story continues to unfold. *Human Pathol* 1993; 24:455-466.
4. Wick MR. Oncogene analysis in diagnostic pathology. A current perspective. *Am J Clin Pathol (Supl)* 1992; S1-S3.
5. Kerr JFR, Winterford CM, Harmon BV. Apoptosis. Its significance in cancer and cancer therapy. *Cancer* 1994; 73: 2013-2026.
6. Hurliman J, Gardiol D. Immunohistochemistry in the differential diagnosis of liver carcinomas. *Am J Surg Pathol* 1991; 15:280-288.
7. Goodman ZD, Ishak KG, Langloss JM, Sesterhenn IA, Rabin L. Combined hepatocellular-cholangiocarcinoma. A Histologic and immunohistochemical study. *Cancer* 1985; 55:124-135.
8. Kondo Y, Nakajima T. Pseudoglandular hepatocellular carcinoma. A Morphogenetic study. *Cancer* 1987; 60:1032-1037.
9. Ma CK, Zarbo RJ, Frierson HF, Lee MW. Comparative immunohistochemical study of primary and metastatic carcinomas of the liver. *Am J Clin Pathol* 1993; 99:551-557.
10. Shieh YSC, Nguyen C, Vocal MV, Chu HW. tumor-suppressor p53 gene in hepatitis C and B virus-associated human hepatocellular carcinoma. *Int J Cancer* 1993; 54: 558-562.
11. Livni N, Eid A, Ilan Y, Rivkind A. et al. P53 expression in patient with cirrhosis with and without hepatocellular carcinoma. *Cancer* 1995; 75:2420-2426.
12. Nagao T, Kondo F, Sato T, Nagato Y, Kondo Y. Immunohistochemical detection of aberrant p53 expression in hepatocellular carcinoma. *Hum Pathol* 1995; 26:326-333.
13. Feitelson MA, Zhu M, Duan LX, London WT. Hepatitis B x antigen and p53 are associated in vitro and in liver tissues from patients with primary hepatocellular carcinoma. *Oncogene* 1993; 8:1109-1117.
14. Bressac B, Kew M, Wands J, Öztürk M. Selective G to T mutations of p53 gene in hepatocellular carcinoma from southern Africa. *Nature* 1991; 350:429-431.
15. Hsu IC, Metcalf RA, Sun T, Welsh JA, Wang NJ, Harris CC. Mutational hotspot in the p53 gene in human hepatocellular carcinomas. *Nature* 1991; 350:427-428.
16. Yılmaz F, Yüce G, Kılıçalp S, Göker E, Yüzer Y, Çoker A, Menteş A. Hepatosellüler karsinomda mutant p53 ve proliferan hücre nükleus antijen. XII. Ulusal Patoloji Sempozyumu, 19-22 Ekim 1995, Bursa.
17. Shurbaji MS, Kalbfleisch JH, Thurmond TS. Immunohistochemical detection of p53 protein as a prognostic indicator in prostate cancer. *Hum Pathol* 1995; 26:106-109.
18. Haerslev T, Jacobsen GK. An immunohistochemical study of p53 with correlation to histopathological parameters, c-erbB-2, proliferating cell nuclear antigen, and prognosis. *Hum Pathol* 1995; 26:295-301.
19. Öztürk M. P53 tümör süpresör geni: kanser oluşumundaki yeri ve patolojideki önemi. XI. ulusal patoloji kongresi, Kuşadası, 1994.

Non-alkolik karaciğer sirozunda demiyelinizan periferik polinöropati sıklığı

Incidence of peripheral neuropathy in non-alcoholic liver cirrhosis

Dr. Hakkı KAHRAMAN¹, Dr. Ülkü YALÇINTAŞ¹, Dr. Nadir KAYA¹, Dr. Musa K. ONAR²,
Dr. Levent ALTINTOP¹, Dr. Arif COŞAR¹, Dr. Kuddusi CENGİZ¹

Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları¹ ve Nöroloji² Anabilim Dalı, Samsun

ÖZET: Kronik karaciğer hastalığında periferik sinir fonksiyon bozukluğu olmaktadır. Elektrofizyolojik veya histopatolojik metodlar ile yapılan araştırmalar demiyelinizan periferik nöropati sıklığının %20-90 arasında değiştiğini bildirmektedir. Alkolizm ve diyabetes mellitus elimine edildikten sonra sadece %6'sında periferik nöropati saptanmıştır. Bu vakaların çoğu asemptomatiktir, ancak nadiren ciddi nöropati yakınması olan olgular da vardır. Periferik nöropatinin nedeni kesin bilinmemekle beraber, toksik metabolitler suçlanmaktadır.

Çalışmaya 14'ü kadın, 7'si erkek olmak üzere toplam 21 non-alkolik sirozlu hasta dahil edildi. Hastaların tümü Child-C idi. Klinik, laboratuvar ve endoskopik metodlarla siroz tanısı konuldu ve karaciğer biyopsisi ile tanı doğrulandı. Daha sonra serum folik asit, B12 ve amonyak düzeyleri tayin edildi. İlaç alımı, alkolizm ve diyabetes mellitus gibi periferik nöropati etiolojisinde rolü olan faktörler dışlandı. Hepatik ensefalopatili hastalar da çalışmaya alınmadı. Hastaların üst ve alt ekstremitelelerinde iki motor ve iki duysal sinirin ileti hızları Nihon Kohden Neuropack 8 cihazı ile ölçüldü. Sonuçlar kliniğimizin normal değerleri ile kıyaslandı. Hastaların 7'sinde (%33.3) sensorimotor demiyelinizan polinöropatiye işaret eden sinir ileti hızlarında yavaşlama bulundu. Nöropatili sirotik hastaların protrombin zamanı nöropati olmayanlara göre daha uzundu, serum globulin ve alkalen fosfataz düzeyleri de daha yüksekti ($p < 0.05$).

Anahtar kelimeler: **Karaciğer sirozu, periferik nöropati**

KARACİĞER sirozunun santral sinir sisteminin birçok fonksiyonunu etkilediği çok eskilerden beri bilinmektedir. Bu olayın patogenezi tam olarak açıklanamamasına rağmen, amonyak ve merkaptanlar gibi toksik maddeler, GABA'erjik nörotransmisyonun artması, oktopamin gibi yalancı nörotransmitterler sorumlu tutulmaktadır: Bir diğer olası mekanizma da kan beyin bariyeri bütünlüğünün bozulmasıdır (1).

SUMMARY: Peripheral nerve function may be impaired in chronic liver disease. The incidence of demyelinating neuropathy was reported to be between 20 to 90 percent in various electrophysiologic and histopathologic studies. However, after elimination of alcoholism and diabetes mellitus, this rate is reported to decrease to 6 percent. Most cases are asymptomatic, but there are rare cases with serious neuropathic symptoms. Although the exact cause of peripheral neuropathy in cirrhosis is not known, toxic metabolites are thought to be responsible.

In this study, we have investigated 21 patients (14 female, 7 male) with non-alcoholic cirrhosis. All patients had Child-C cirrhosis. Cirrhosis was diagnosed by clinical, laboratory and endoscopic means, and confirmed by liver biopsies. Serum folic acid, vitamin B₁₂ and ammonia levels were determined. Patients with alcoholism, diabetes mellitus and hepatic encephalopathy, and those taking drug that might have caused peripheral neuropathy were excluded. Conduction velocity of two motor and sensory nerves were measured by Nihon Kohden Neuropack 8 apparatus in the upper and lower extremities. The results were compared with normal values obtained in our clinic. Slowing of the conduction velocity that indicate demyelinating sensorymotor polyneuropathy was defined in 7 (%33.3) cases. Prothrombin time of patients with defined neuropathy was found to be longer and alkaline phosphatase and globulin values to be higher than in those without neuropathy ($p < 0.05$).

Key words: **Liver cirrhosis, peripheral neuropathy**

Sirozun periferik sinir sistemi üzerine olan etkileri ise daha az incelenmiştir. İnfeksiyöz mononükleoz, porfiriya, poliarteritis nodoza, vaskülit gibi birçok hastalık karaciğer ile birlikte periferik sinirleri de tutmaktadır. Ayrıca karaciğer hastalığının direkt sonucu olarak bazı sendromlar ortaya çıkabilir: 1- Kronik karaciğer yetmezliğinde (etiolojisi her ne olursa olsun) görülebilen asemptomatik demiyelinizan nöropati. 2- Akut ve kronik viral hepatitlerde görülebilen ve Guillain-Barre sendromuna benzeyen demiyelinizan polinöropa-

Tablo 1. Hastalarda tespit edilen klinik bulgular

Klinik bulgu	No	%
Asit	21	100.0
Splenomegali	18	85.7
Arteriyel örümcek	17	81.0
Özafageal varis	17	81.0
Hipersplenizm	16	76.2
Venöz kollateral	15	71.4
Hepatik ensefalopati	15	71.4
Varis kanaması	6	28.6
Spontan bakteriyel peritonit	2	9.5

tiler. 3- Primer biliyer siroz ile birlikte olan duyuşsal nöropatiler. 4- Çocukluk çağı kolestazında vitamin E eksikliğine bağlı olan duyuşsal nöropatiler en çok bilinenleridir (2-8).

Siroz ile periferik nöropati arasındaki ilişkiyi araştıran çalışmaların çoğunda alkolizm, diyabet, B12 eksikliği gibi nöropati yapabilecek diğer nedenler elimine edilmemiştir. Biz bu prospektif çalışmada, periferik nöropati yapabileceği bilinen diğer etkenler dışlandıktan sonra, non-alkolik sirozlu hastalardaki semptomatik ve asemptomatik periferik demiyelinizan nöropati sıklığını tespit etmeyi amaçladık.

GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışmaya 14'ü kadın, 7'si erkek olmak üzere 21 non-alkolik sirozlu hasta alındı. Yaş ortalamaları 51.00±11.20 (yaş aralığı 28-69) idi. Onsekiz hastada hepatit B virüsü (HBV), üç hastada hepatit C virüsüne (HCV) bağlı postnekrotik siroz mevcuttu. Hastaların tümü Child-C idi. Periferik nöropati yapacak ilaç alanlar veya başka bir nedeni olan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Tüm hastaların B12 ve folik asit düzeylerine bakıldı, düşük olanlar dışlandı. Primer ve sekonder biliyer sirozu olanlar da çalışmaya alınmadı. Klinik, laboratuvar, endoskopik bulgular ve biyopsi yardımı ile siroz tanısı konuldu. Ayrıca klinik muayeneyi takiben bütün hastaların karaciğer fonksiyon testleri yapıldı ve serum amonyak düzeyleri ölçüldü. Sirozun geçmişteki ve çalışma anındaki komplikasyonları ile birlikte ensefalopati sayısı da kaydedildi. En sonunda ensefalopatisi olmayan her hastaya, ensefalopatisi olanlara ise bu tablodan çıktıktan sonra elektronörografi (ENG) yapıldı. Üst ve alt ekstremitede iki motor ve duyu sinirinin (median, p. tibial, sural) ileti hızları Nihon Kohden Neuropack 8 cihazı ile standart yöntemler kullanılarak ölçüldü. Uyarı ve kayıta yüzeyel

Tablo 2. Hastaların laboratuvar sonuçları (n= 21)

	Serum düzeyi
Albümin (g/dl)	2.84 ± 0.82
Globulin (g/dl)	4.09 ± 1.33
Albümin/Globulin	0.76 ± 0.31
Aspartat aminotransferaz (U/L)	87.00 ± 40.20
Alanin aminotransferaz (U/L)	55.00 ± 31.73
Total bilirubin(mg/dl)	5.15 ± 5.89
Direkt bilirubin(mg/dl)	2.67 ± 4.31
Alkaleen fosfataz (U/L)	233.00 ± 194.01
γ-Glutamiltranspeptidaz (U/L)	37.92 ± 20.41
Amonyak (μMol/L)	76.63 ± 47.71
Protrombin zamanı (")	15.81 ± 3.19

elektrodlar kullanıldı. Demiyelinizasyon kriteri olarak sinir ileti hızlarının normal değerlerin alt sınırının %70 veya altına düşmesi, distal latansların ise normal değerlerin üst sınırının %150 veya daha fazla uzaması alındı. İki veya daha fazla periferik siniri bu kriterlere uyan hastalarda demiyelinizan polinöropati tanısı konuldu (9-10). Normal değerler için hastanemiz EMG laboratuvarı verileri kullanıldı. Elde edilen verilerin istatistik analizi esnasında Mann-Whitney U testi ve Fisher exact testi kullanıldı.

SONUÇLAR

Hastaların tümünün klinik ve laboratuvar sonuçları Tablo 1,2'de gösterilmiştir. Klinik muayene ile 2(%9.5) hastada periferik nöropati saptanmasına karşılık, 7 (%33.3) hastanın ENG bulguları demiyelinizan periferik polinöropati ile uyumlu idi (Şekil 1). Nöropatili hastaların protrombin zamanı nöropati olmayanlara göre anlamlı olarak daha uzundu, serum globulin ve alkaleen fosfataz düzeyleri de daha yüksekti (p<0.05). Her iki grubun diğer laboratuvar bulguları karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı. Periferik polinöropatili olan ve olmayan hastaların laboratuvar sonuçları Tablo 3'de gösterildi. Her iki hasta grubu arasında yaş ortalaması ve hastalık süresi açısından anlamlı bir fark yoktu. Ayrıca sirozun komplikasyonları ile nöropati arasında da ilişki bulunamadı.

TARTIŞMA

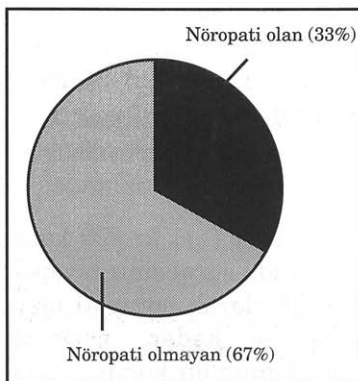
Dayan ve Williams 1967 yılında (11), kronik karaciğer hastalığı olan 10 hastada sural sinir biyopsisi yardımı ile histopatolojik olarak nöropati mevcut olduğunu gösterinceye kadar, periferik nöropati karaciğer yetmezliğinin bir komplikasyonu

Tablo 3. Nöropatisi olan ve olmayan hastaların laboratuvar sonuçlarının karşılaştırılması

	Nöroplastisi olan	Nöroplastisi olmayan	p değeri
	(n= 7)	(n= 14)	
Albumin (g/dl)	2.78 ± 0.77	2.87 ± 0.86	p>0.05
Globulin (g/dl)	4.98 ± 1.56	3.63 ± 0.97	p<0.05
Albumin/globulin	0.60 ± 0.25	0.83 ± 0.31	p>0.05
Aspartat aminotransferaz (U/L)	96.57 ± 38.90	82.21 ± 41.51	p>0.05
Alanin aminotransferaz (U/L)	70.85 ± 38.86	47.07 ± 25.46	p>0.05
Total bilirubin (mg/dl)	5.35 ± 4.42	5.04 ± 6.65	p>0.05
Direkt bilirubin (mg/dl)	3.10 ± 2.83	2.45 ± 4.97	p>0.05
Alkalen fosfataz (U/L)	376.80 ± 323.22	174.41 ± 60.13	p<0.05
γ-Glutamiltanspeptidaz (U/L)	25.20 ± 5.45	45.87 ± 22.56	p>0.05
Amonyak (μMol/L)	73.15 ± 58.79	77.70 ± 44.61	p>0.05
Protrombin zamanı (saniye)	17.85 ± 2.61	14.78 ± 3.01	p<0.05

nu olarak kabul edilmezdi. Daha sonraki yıllarda klinik, elektrofizyolojik ve histopatolojik teknikler kullanılarak, karaciğer sirozundaki periferik sinir disfonksiyonu ile ilgili pek çok çalışmanın sonuçları yayınlandı. Ancak, bugüne kadar yapılmış olan çalışmaların büyük bir kısmında alkolik, non-alkolik siroz ayrımı yapılmamıştır. Benzer şekilde periferik nöropatiye yol açtığı bilinen diğer etkenler de dışlanmamıştır. Bu nedenle literatürde bildirilen sonuçlar birbirinden çok farklıdır. Elektrofizyolojik çalışma ile sirotik hastalarda saptanan periferik nöropati sıklığı %20-90 arasında değişmektedir (12-16). Nöropati etiolojisinde rol oynayan diğer faktörler elimine edildikten sonra bu oranın %6'ya kadar düştüğü öne sürülmektedir (17). Aynı şekilde bizim serimizde de non-alkolik sirozlu hastaların %33.3'ünde de elektrofizyolojik yöntemle periferik nöropati saptandı. Çalışma sonuçlarının birbirinden bu kadar farklı olmasında, nöropati yapan diğer faktörlerin yanında kronik karaciğer hastalığının süresi, ağırlığı ve komplikasyonları gibi direkt hastalıkta ilgili etkenlerin de nöropati sıklığını değiştirmesi-

nin önemli bir rolü olabilir. Fakat daha önceki çalışmalarda sirozun süresi, ağırlığı ve komplikasyonlarının nöropati sıklığı ancak alkolen fosfataz yüksekliği de karaciğer sirozunun ileri evrelerinde ortaya çıkmaktadır (1). O nedenle nöropatinin daha çok ileri karaciğer sirozunda ortaya çıktığı söylenebilir. Yine de üzerine etkili olup olmadığı belirtilmemiştir. Sadece Reimers (18), karaciğer fonksiyon bozukluğu ile periferik nöropati arasında zayıf bir ilişkinin varlığına işaret etmektedir. Gerçekten de, bizim çalışmamızdaki nöropatili hasta grubunun karaciğer fonksiyon testleri incelendiğinde, protrombin zamanının nöropatisi olmayanlara göre daha uzun, globulin ve alkalen fosfataz düzeylerinin de daha yüksek olduğu görüldü. Her ne kadar protrombin zamanının uzun olması ileri karaciğer harabiyetinin göstergelerinden biri olsa da, sadece bu parametreler karaciğer harabiyetinin derecesi hakkında bize kesin bilgi vermeyebilir. Karaciğer fonksiyonlarındaki bozukluğun derecesinin nöropati sıklığını etkileyip etkilemediğini saptamak için daha geniş kapsamlı araştırmaların yapılması gerekmektedir.



Şekil 1. Non-alkolik sirozlu hastalarda periferik nöropati sıklığı

Sirotik hastalarda klinik olarak nöropati bulguları ya yoktur ya da çok hafiftir. Nöropatisi olan hastalar akroparezi ve ağrıdan yakınabilirler. Elektrofizyolojik çalışmalarda olduğu gibi, nörolojik muayene ile saptanan nöropati sıklığı da her çalışmada farklı bulunmuştur. Bildirilen oranlar %8-67.5 arasında değişmektedir (12-14,16,19). Bizim hastalarımızın ise, klinik muayene ile sadece ikisinde (%9.5) periferik nöropati bulguları tespit edildi. Klinik muayene bulgusu olmasa bile, sirozlu hastalara sinir biyopsisi yapıldığı zaman, hepsinde histopatolojik olarak nöropati-

nin tespit edilebileceğini öne süren yazarlar da vardır (11). Bizim koşullarımızda Sural sinir biyopsisi yapmak mümkün olmadığı için, biz bu çalışmada, histopatolojik inceleme yapamadık.

Karaciğer yetmezliğindeki periferik sinir fonksiyon bozukluğunun nedeni henüz anlaşılabilmiş değildir. Karaciğer transplantasyonundan sonra nöropatinin düzelmesi, patogeneze toksik metabolitlerin rolü olabileceği düşüncesini doğurmaktadır (20). Gerçekten de, daha önceki yayınlarda segmenter demiyelinizasyondan bu toksik maddelerin sorumlu olabileceği iddia edilmiştir (11,12). Bunun yanında, portal hipertansiyonu düşürmek için şant ameliyatı uygulanan hastalarda periferik nöropati meydana geldiği bildirilmektedir. Portosistemik ensefalopatiye sebep olan toksik metabolitlerin şant nedeni ile dolaşıma geçmesinin periferik sinirlerde disfonksiyona neden olabileceği ileri sürülmektedir (19,21). Deneysel olarak portokaval anastomoz yapılan sıçanlarda da hepatik nöropatiden bahsedilmektedir (22). Buna karşın portokaval şant ameliyatı yapılan ve yapılmayan sirozlu hastalarda nöropati açısından hiçbir farkın olmadığını bildiren yayınlar da vardır (13,14). Dolaşımdaki immünglobulin düzeyi de-

ğişikliklerinin, immünkompleks ve immünglobulin depolanmasının, kriyoglobulineminin, yalnız nörotransmitterlerin, HBV ve HCV'nün sirotik hastalardaki periferik nöropati patogenezinde rolü olup olmadığı bilinmemektedir.

Hepatik nöropatinin histopatolojik bulguları diyabetik nöropatininkine çok benzemektedir (11). Buna karşın her iki nöropatinin etyopatogenezinde rol oynayan faktörler birbirinden farklıdır. Nöropati tespit edilen karaciğer sirozlu hastaların sural sinirlerinden alınan biyopsi materyali histopatolojik olarak incelendiği zaman segmenter demiyelinizasyon ve remiyelinizasyon görüldüğü, miyelinli liflerde harabiyet ve kayıp olduğu belirtilmektedir (11,12,19). Karaciğer transplantasyonundan sonra bu bulguların gerileyip gerilemediği bilinmemektedir.

Özetle çalışmamızın sonuçları alkolizm ve diyabetes mellitus dışlandığı zaman kronik karaciğer yetmezliği olan vakaların yaklaşık üçte birinde ENG ile periferik polinöropati tespit edilebileceğini göstermektedir. Karaciğer sirozunun bir komplikasyonu olarak nöropati, özellikle semptomatik hastalarda yaşam kalitesini etkilediğinden hastaların hepsinde gözönünde bulundurulmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Sherlock S, Dooley J (eds). Diseases of the Liver and Biliary System. Ninth Edition, Blackwell Scientific Publications, London 1993; pp: 86-101.
2. Asbury AK. Neuropathies with renal failure, hepatic disorders, respiratory insufficiency, and critical illness. In: Dyck PJ, Thomas PK (eds): Peripheral Neuropathy. Volume 2. Third edition, W.B. Saunders Company, Philadelphia 1993; pp: 1251-1265.
3. Rosenblum JL, Keating JP, Prenskey AL, et al. A progressive neurologic syndrome in children with chronic liver disease. N Eng J Med 1981; 304:503-508.
4. Jeffery GP, Muller DP, Burroughs AK, et al. Vitamin E deficiency and its clinical significance in adults with primary biliary cirrhosis and other forms of chronic liver disease. J Hepatol 1987; 4:307-317.
5. Cohen LB, Ambinder EP, Wolke AM, et al. Role of plasmapheresis in primary biliary cirrhosis. Gut 1985; 26:291-294.
6. Authier FS, Pawlotsky JM, Viard JP, et al. High incidence of hepatitis C virus infection in patients cryoglobulinemic neuropathy. Ann Neurol 1993; 34:749-750.
7. Charron L, Peyronnard JM, Marchand L. Sensory neuropathy associated with primary biliary cirrhosis: histologic and morphometric studies. Arch Neurol 1980; 37:84-87.
8. Inoue A, Tsukada M, Koh CS, et al. Chronic relapsing demyelinating polyneuropathy associated with hepatitis B infection. Neurology 1987; 37:1663-1665.
9. Ad Hoc Subcommittee of the AAN AIDS Task Force: Research criteria for the diagnosis of chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy (CIDP). Neurology 1991; 41: 617-618.
10. Cornblath DR. Electrophysiology in Guillain-Barre Syndrome. Ann Neurol 1990; 27 (Suppl): 517-520.
11. Dayan AD, Williams R. Demyelinating peripheral neuropathy and liver disease. Lancet 1967; 2:133-134.
12. Chari VR, Katiyar BC, Rastogi BL, et al. Neuropathy in hepatic disorders: A clinical, electrophysiological and histopathological appraisal. J Neurol Sci 1977; 31:93-111.
13. Kardel T, Nielsen VK. Hepatic neuropathy. A clinical and electrophysiological study. Acta Neurol Scand 1974; 50:513-526.
14. Seneviratne KN, Parris AO. Peripheral nerve function in chronic liver disease. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1970; 33:609-614.
15. Knill-Jones RP, Goodwill CJ, Dayan AD, et al. Peripheral neuropathy in chronic liver disease: clinical, electrodiagnostic and nerve biopsy findings. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1972; 35:22-27.
16. Fierro B, Raimondo D, Castiglione MG, et al. Peripheral nerve involvement in chronic liver disease. Clinical and electrophysiological study. Ital J Neurol Sci 1986; 7:589-590.
17. Thomas PK. Metabolic neuropathies. In: Aguayo AS, Karpatis G (eds): Current Topics in Nerve and Muscle Research. Experta Medica, Amsterdam 1979; pp: 255.

18. Reimers EG, Socas MA, Fernandez FS, et al. Autonomic and peripheral neuropathy in chronic alcoholic liver disease. *Drug Alcohol Depend* 1991; 27:219-222.
19. Chopra JS, Samanta AK, Murthy JM, et al. Role of portosystemic shunt and hepatocellular damage in the genesis of hepatic neuropathy. *Clin Neurol Neurosurg* 1980; 82:37-44.
20. Hockerstedt K, Kajaste J, Muuronen A, et al. Encephalopathy and neuropathy in end-stage liver disease before and after liver transplantation. *J Hepatol* 1992; 16:31-37.
21. Vital C, Staeffen J, Series C, et al. Relapsing polyradiculitis after portocaval anastomosis. *Eur Neurol* 1978; 17:108-116.
22. Hindfelt B, Holmin T. Experimental portocaval anastomosis and motor nerve conduction velocity in the rat. *J Neurol* 1980; 223:171.

Hepatosellüler kanser etyolojisinde hepatit virusları

Hepatitis viruses in the etiology of hepatocellular carcinoma

Dr. Nadir YÖNETCİ, Dr. Ulus SALİH AKARCA, Dr. Galip ERSÖZ, Dr. Mehmet İŞLER, Dr. Yücel BATUR

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Gastroenteroloji Bilim Dalı, İzmir

ÖZET: Kliniğimize 1991 ila 1994 yılları arasında baş vuran 31 hepatosellüler kanserli hastada etyolojik faktörler gözden geçirildi. Yirmiyedisi erkek, 4'ü kadın olan vakaların yaş ortalamaları 61.1 ± 1.2 olup diğer sirozlu hastalardan daha yüksek bulundu (51.7 ± 0.6). Vakaların 21'inde (%68) HBsAg pozitifliği. HBV seropozitifliği 28 (%90) hastada tesbit edildi. Anti HCV 9(%29) vakada müsbet bulundu. Hiçbir hastada HBeAg tesbit edilmezken Anti HCV ve HBsAg hiçbir hastada beraber saptanmadı. Altı alkolik hastanın herbiri en az bir viral marker yönünden pozitif bulundu. Sonuçlarımıza göre bölgemizde karaciğer kanserinin etyolojik faktörleri HBV virusunun endemik olarak bulunduğu bölgelere benzerlik göstermektedir.

Anahtar kelimeler: **HBV, HCV, hepatosellüler kanser**

SUMMARY: The etiologic factors were investigated in 31 patients with hepatocellular carcinoma admitted to our clinic from 1991 to 1994. Twenty-seven cases were male, 4 were female. HCC patients were older (61.1 ± 1.2) compared with the patients with cirrhosis (51.7 ± 0.6) without evidence for HCC. HBsAg was positive in 21 (68%), HBV seropositivity was detected in 28 (90%). Anti HCV prevalence was 19%. HBeAg was negative in all patients. Anti HCV and HBsAg coexistence was never detected. Of 6 alcoholic patients, each had at least one virological marker. These results indicated that etiologic factors in hepatocellular carcinoma in our region appeared to be similar with the countries in where HBV infection is endemic.

Key words: **HBV, HCV, hepatocellular carcinoma**

HEPATOSELLÜLER karsinoma (HCC) bütün dünyada yaygın olarak görülen, fakat sıklığı bölgeden bölgeye büyük farklılıklar gösteren bir kanser türüdür (1). Epidemiyolojik çalışmalar ve daha sonraki deneysel çalışmalar HCC ile hepatotropik virus infeksiyonları arasında ilişki olduğunu ortaya koymuştur. Özellikle hepatit B virusu (HBV) infeksiyonunun yaygın olarak bulunduğu bölgelerde HCC en sık görülen ve en önemli ölüm sebepleri arasında bulunan bir kanserdir (1,2). Bunun yanında HBV infeksiyonunun daha seyrek görüldüğü bölgelerde hepatit C virusu (HCV) infeksiyonunun önemi üzerinde durulmakta ve HBV'ye nazaran etyolojide daha büyük bir rol oynadığı kabul edilmektedir (3-6). Bazı Aspergillus türlerinin ürünü olan aflatoksinlerin karsinogen oldukları bilinmektedir (1). Özellikle yer fıstığı ve çeşitli tahıl ve kuru gıdaları kontamine eden bu mantar ile HCC arasında epidemiyolojik bir ilişki vardır. Afrika ve Güneydoğu Asya ülkelerinde yoğun HBV infeksiyonu yanında fazla miktarda aflatoksin alımının da etyolojide rolü vardır. Bunların yanında pekçok çevresel ve bünyesel faktörler karaciğer kanseri sebepleri arasında sayılmaktadır (1). Karaciğer kanserlerinin çok

büyük oranda karaciğer sirozu zemininde gelişmesi siroz yapabilen bütün faktörlerin sebepleri arasında düşünülmesine yol açmaktadır. Ancak özellikle hepatotropik virusların siroz aracılığı olmadan da kanserde rolü olduğunu düşündüren deliller mevcuttur.

Ülkemiz hepatit virus infeksiyonları özellikle HBV infeksiyonunun sık görüldüğü bir ülkedir (7). Dünya genelinde HBV taşıyıcılık sıklığı yönünden ikinci derecede sık olarak kabul edilen kuşağa girmektedir. Diğer Akdeniz ülkelerinde son yıllarda HCC gelişiminde HCV infeksiyonunun önemini vurgulayan yayınlardan sonra bölgemizde karaciğer kanserinin etyolojisinde hepatit viruslarının rolünü araştırmak üzere bu retrospektif çalışmayı planladık.

GEREÇ ve YÖNTEM

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Gastroenteroloji Kliniğinde 1991-1994 yılları arasında izlenen 31 karaciğer kanserli vaka çalışmaya alındı. Hepsisi de sirotik olan bu hastaların klinik ve laboratuvar bulguları ve alkol anamnezleri kaydedildi. Aynı dönemde izlenen 556 karaciğer sirozlu vakanın bulguları ile HCC hastalarının bulguları mu-

Tablo 1. Karaciğer kanserli hastaların tanımlayıcı özellikleri

	Hasta sayısı	%
Toplam	31	100
Erkek	27	87
Kadın	4	13
Yaş	61.1±1.2 (45-74)	35.5
Semptomların süresi	0.80±0.21 (2 ay-6 sene)	12.9 25.8
Geçirilmiş hepatit öyküsü	11	22.6
Transfüzyon öyküsü	4	25.8
Ameliyat öyküsü	8	38.7
Ensefalopati	7	93.5
Spider	8	35.5
Hepatomegali	12	
Splenomegali	29	
ALT yüksekliği (normalin 1.5 misli<)	11	
Child-Pugh		
	A	10
	B	10
	C	11

kayese edildi. Yirmiyedi hastada tanı biopsiyle histopatolojik olarak kondu. Bu hastalardan 9'unda biopsi laparoskopi esnasında alındı, geri kalanlarda Menghini iğnesi ile perkütan olarak çoğunlukla ultrasonografi eşliğinde biopsi yapıldı. Ek olarak iki hastada laparoskopik olarak tanı kondu ancak biopsi alınmadı. Diğer iki hastada ise kanama testlerinin uygun olmaması nedeniyle tanı görüntüleme teknikleri ile doğrulandı.

Hastaların hepatit virusları yönünden tetkikleri serum örneklerinden ELISA yöntemiyle araştırıldı (Abbott Laboratories, Chicago, IL). Anti HCV aynı firmanın ikinci kuşak ELISA test kitiyle çalışıldı. Az sayıdaki HBV DNA sonuçları ise değerlendirilmeye alınmadı. Biopsi örnekleri rutin olarak hematoksilen-eozin ile boyanmış preparatlarda değerlendirildi.

İstatistiksel Değerlendirme: Hastaların yaşları ve semptom süreleri diğer karaciğer sirozularla Student's t testi kullanılarak mukayese edildi. Parametrik olmayan verilerin kıyaslanmasında Chi kare testi kullanıldı.

SONUÇLAR

Hepsi de zeminde karaciğer sirozuna sahip olan 31 primer karaciğer kanserli hastanın %87'si erkek, %13'ü kadın idi. Hastaların yaşları 45 ila 74 arasında değişmekteydi (ortalama: 61.1±1.2) (Tablo 1). Karaciğer kanserli hastalar diğer sirotik hastalardan (ortalama: 51.7±0.6) yaşça daha

Tablo 2. Primer karaciğer kanserli hastaların virus göstergeleri

	Hasta sayısı	%
HBsAg	21	68
HBeAg	0	0
AntiHBs, AntiHbc veya AntiHBe' den en az birisi	25	81
HBV seropozitifliği	28	90
Anti HCV	9	29
AntiHCV+HBsAg	0	0
Anti HCV+HBV seropozitifliği	4	13
Anti delta	1	3
Alkol	6	19
Alkol+HBsAg	4	67
Alkol+HBV seropozitifliği	5	83
Alkol+Anti HCV	1	17

büyük olarak bulundular ($p<0.0001$). Geçirilmiş hepatit öyküsü, transfüzyon veya ameliyat öyküsü yönünden kanserli olan ve olmayan sirotik hastalar arasında fark bulunmadı. Semptomlarının hastaların müracaatından ortalama 2 ay ile 6 yıl önce başladığı öğrenildi (ortalama 0.80±0.21). Bu süre diğer sirotik hastaların ortalama 3.26±0.17 olan semptom süresinden belirgin olarak daha kısa idi ($p<0.0001$). Kanserli vakaların muayene bulguları açısından beklenebileceği gibi daha çok hepatomegali ile geldikleri (%38.7'ye %17.6 ($p<0.01$) görüldü. Diğer bulgular açısından anlamlı farklılık yoktu.

Karaciğer kanserli hastaların hepatit virus göstergeleri dikkate alındığında %68'inde HBsAg pozitif bulundu ve toplam HBV seropozitifliği vakaların %90'ında saptandı. Dokuz hastada antiHCV pozitif olarak bulunmuşken HBsAg pozitif olan hastalarda AntiHCV tesbit edilmedi. HBsAg+ hastalardan 1 tanesinde delta antikoru saptandı.

Altı hastanın sorgulamasında 10 seneden fazla günde 80 g üzerinde alkol kullanma öyküsü tesbit edildi. Alkol kullanan bütün hastalarda en az bir viral gösterge müsbet olarak bulundu (Tablo 2).

TARTIŞMA

Bu çalışmada primer karaciğer kanserli hastalarda kanserin etyopatolojisinde rol oynayabilecek faktörler gözden geçirildi. HCC'in çoğunlukla karaciğer sirozu zemininde geliştiği bilinmektedir (1). Çeşitli yayınlarda vakaların %80-90'ı karaciğer sirozuna sahiptir. Özellikle genç yaşta karaciğer kanseri gelişen hastalarda ve B hepatitinin endemik olduğu yörelerde zeminde siroz olmaksızın

zın karaciğer kanseri görülebilmektedir (1). Bizim vakalarımızın çoğunlukla ileri yaşlarda olması ve beklenen bir eğilim olarak son 4 yılda tesbit ettiğimiz bütün karaciğer kanserli vakalar karaciğer sirozuna sahiptir.

Bugün için HBV enfeksiyonunun hepatosellüler karsinoma oluşumuna yol açtığı başlangıçtaki bazı negatif verilere rağmen kesin olarak kabul edilmektedir (2,8). Sadece oluşturduğu inflamasyon ve rejenerasyonla değil, doğrudan doğruya HBV genomunun hepatositlerin genomuna integre olması ve genetik değişikliklere yol açması veya bazı HBV ürünlerinin transaktivatör rol oynaması nedeniyle HBV karaciğer kanserine sebep olabilmektedir. Diğer hayvan türlerindeki hepadnaviruslarla yapılan çalışmalarda bu birliktelik daha kuvvetli olarak gösterilmiştir. Karaciğer kanseri gelişiminde HBV tek etken olmaması dolayısıyla B hepatit enfeksiyonu sıklığına göre dünyanın çeşitli yörelerinde hepatosellüler karsinoma etyolojisinde HBV'nun önemi değişmektedir. HBV enfeksiyonunun endemik olduğu Güneydoğu Asya ve Afrika'nın bazı bölgelerinde HCC'lı hastaların %90 kadarında B virusu enfeksiyonu göstergeleri mevcuttur ve bu yörelerde HCC en sık rastlanan kanser ve ölüm sebepleri arasındadır (1,2). Bunun yanında çoğu Avrupa ülkeleri ve ABD'nde karaciğer kanserinde HBV enfeksiyonu oranı %8-10 civarındadır (1). Aynı ülkede bile farklı oranlar bildirilmekle beraber örnek olarak HCC'da HBsAg bulunma oranları Almanya'da %12, İtalya'da %15.5-31, İspanya'da %9-17, Japonya'da %35, Güney Afrika'da %51, Çin'de %64-90 olarak rapor edilmiştir (1,5,6,9). Ülkemiz ise B hepatitinin endemik olarak bulunduğu bölgelerin hemen arkasından %5-8 HBsAg taşıyıcılığı ile yüksek oranda HBV enfeksiyonuna sahip ülkeler arasındadır (7). HCC'nın etyolojisinde B virusunun rolünün de Avrupa ve diğer Akdeniz ülkelerinde görülenden daha fazla olacağı düşünülebilir. Nitekim Erzurum yöresinde Okçu ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada HCC'lı hastaların %52.6'sında HBsAg tesbit edilmiştir (10). Bizim çalışmamızda da %68 gibi oldukça yüksek bir oran tesbit edilmiştir. Hastaların %90'ı ise B virusu ile karşılaşmışlardır. HBsAg- bazı hastaların da aktif virus replikasyonuna sahip olabileceği gözönüne alındığında önümüzdeki günlerde HBV DNA'nın PCR aracılığı ile tayin edilmesi sonrasında HCC'li hastalarda daha yüksek oranlarda aktif HBV enfeksiyonunun tesbit edilebileceğini tahmin edebiliriz.

HBV enfeksiyonu sıklığının daha az olduğu yörelerde HCC etyolojisinde HCV'nin önemi daha çok belirmektedir. Avrupa ülkelerinden yapılan yayınlarda vakaların %65-75'inde anti HCV pozitifliği bildirilmiştir (1,5,6). HCV'nin hangi mekanizma ile karaciğer kanseri yaptığı bilinmemekle beraber bugün için oluşturduğu sürekli karaciğer hasarı ve siroz en olası sebep gibi görünmektedir. Bizim verilerimizde primer karaciğer kanserli hastalarda %29 gibi bir antiHCV müsbetliği görülmektedir. Bu oran Avrupa ülkelerinden çok Çin'de görülen %30'luk değerlere yakındır (11).

Genellikle karaciğer kanserli hastalarda HBsAg ve antiHCV %14 ila %60 oranında birlikte bulunmaktadır (5,6,13,13). İlginç olan diğer bir bulgu ise bizim hastalarımızın hiçbirinde bu beraberlik tesbit edilmemiştir. Aynı bulguyu Ruiz ve arkadaşları İspanya'dan yaptıkları yayında da bildirmişlerdir, ancak aynı hastalarda daha ileri tetkik yöntemleri (PCR amplifikasyonu) uygulandığında %14 oranında beraber enfeksiyon tesbit etmişlerdir (12). Muhtemelen iki viral enfeksiyonun bir arada oluşu diğer virusun replikasyonunu azaltmakta ve daha az antijen ekspresyonuna neden olmaktadır. Bizim vakalarımızda da sadece seroloji değil PCR ile tayin metodu uygulandığında HBV ve HCV enfeksiyon birlikteliği daha iyi ortaya konacaktır.

HCC'da alkolün etkisi de pek çok çalışmaya konu olmuştur. Alkol doğrudan kanserojen bir madde değildir ancak karaciğerde *mixed-function oxidase*'leri stimüle ederek kanserojen maddelere dönüşebilen bazı maddelerin metabolizmasını artırmaktadır (14). Ayrıca oluşturduğu siroz, makronodüler sirozlar kadar olmasa da etyolojide rol oynayabilir. Batı ülkelerinde HCC'da %30-45 oranında alkol ıhtilası tesbit edilmektedir. Ancak son yıllarda hepatit virüslerinin tanı metodlarının gelişmesiyle çoğu alkolik karaciğer kanserli hastalarda HBV veya HCV enfeksiyonu tesbit edilmektedir.

Sunduğumuz çalışmada da bütün alkolik hastaların en az bir virus göstergesi yönünden pozitif olduğu görülmüştür. Ancak bazı yayınlarda alkol kullanan ve karaciğer kanseri gelişen HBV enfeksiyonlu hastaların alkol kullanmayanlardan daha genç yaşlarda olması dolayısıyla alkolün de karaciğer kanseri oluşumunda virusun etkisine katkıda bulunduğu iddia edilmektedir. Bizim çalışmamızda alkolik olan ve olmayan karaciğer kanserlilerin yaşları yönünden bir fark gözlenmemiştir.

Sunduğumuz hiçbir vaka daha seyrek görülen karaciğer sirozu sebeplerine sahip değildi.

Sonuç olarak anlaşılmaktadır ki ülkemizde karaciğer kanseri etyolojisinde rol oynayan faktörler daha çok HBV enfeksiyonunun endemik olduğu

yörelere benzerlik göstermektedir. Büyük oranda HBV daha az oranda HCV etyolojiden sorumludur. Bütün alkol kullanan hastaların aynı zamanda viral göstergelere sahip olması nedeniyle alkolün karaciğer kanserindeki rolü bizim toplumumuz için önemli görünmemektedir.

KAYNAKLAR

1. Okuda K, Kojiro M, Okuda H. Neoplasms of the liver. In: Schiff L, Schiff ER. (eds). Diseases of the liver. Seventh ed. J.B. Lippincott Co., Philadelphia. 1993: 1236-96.
2. Beasley RP. Hepatitis B virus. The major etiology of hepatocellular carcinoma. *Cancer* 1988; 61:1942-56.
3. Colombo M, Rumi MG, Donato MF, Tommasini MA, Del Ninno E, Ronchi G, Kuo G, Houghton M. Hepatitis C antibody in patients with chronic liver disease and hepatocellular carcinoma. *Dig Dis Sci* 1991; 36:1130-33.
4. Göral V, Sugiura N, Ebara M, Ohto M. Hepatosellüler karsinoma vak'alarında hepatiti C virusu antikorü prevalansı. *Türk J Gastroenterohepatol* 1991; 2:37-40.
5. Bruix J, Calvet X, Costa J, Ventura M, Bruguera M, Castillo R, Barrera JM et al. Prevalence of antibodies to hepatitis C virus in Spanish patients with hepatocellular carcinoma and hepatic cirrhosis. *Lancet* 1989; ii:1004-06.
6. Colombo M, Choo QL, Del Ninno E, Dioguardi N, Kuo G, Donato MF, Tomassini MA, Houghton M. Prevalence of Antibodies to hepatitis C virus in Italian patients with hepatocellular carcinoma. *Lancet* 1989; ii:1006-08.
7. Çakaloğlu Y, Ökten A, Yalçın S. Türkiye'de hepatit B virusu enfeksiyonu seroepidemiolojisi (Taşıyıcılık-seropozitiflik prevalansı). *Türk J Gastroenterohepatol* 1990; 1:49-53.
8. Beasley RP, Lin C-C, Hwang L-Y, Chien C-S. Hepatocellular carcinoma and hepatitis B virus. A prospective study of 22707 men in Taiwan. *Lancet* 1981; ii:1129-32.
9. Röckelein G, Hecken-Emmel M. Risk factors of hepatocellular carcinoma in Germany: Hepatitis B or liver cirrhosis? *Hepato-gastroenterol* 1988; 35:151-157.
10. Okçu N, Onuk D, Akarsu E, Doğan H, Gündoğdu C. Bölgeimizdeki hepatosellüler karsinomlu hastalarda major risk faktörleri. *Gastroenteroloji* 1994; 5:154-157.
11. Chen DS, Hepatitis C virus infection in an area hyperendemic for hepatitis B and chronic liver disease: the Taiwan experience. *J Infect Dis* 1990; 162:817.
12. Ruiz J, Sangro B, Cuende JI, Beloqui O, Riezu-Boj J, Herrero J, Prieto J. Hepatitis B and C viral infections in patients with hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 1992; 16: 637-641.
13. Fong TL, Di Bisceglie AM, Waggoner JG, Banks SM, Hoofnagle JH. The significance of antibody to hepatitis C virus in patients with chronic hepatitis B. *Hepatology* 1991; 14: 64-67.
14. Naccarato R, Farinati F. Hepatocellular carcinoma, alcohol, and cirrhosis: Facts and hypothesis. *Dig Dis Sci* 1991; 36:1137-42.

Hemodializ hastalarında hepatitis B aşılmasına zayıf immün yanıt

Poor immune response to hepatitis B vaccination in hemodialysis patients

Dr. Orhan YAZANEL, Dr. Fikri CANORUÇ, Dr. Bünyamin İŞİKOĞLU

Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Nefroloji ve Gastroenteroloji birimleri, Diyarbakır

ÖZET: Hepatitis B virus (HBV) enfeksiyonuna karşı aktif bağışıklık elde etmek amacıyla, 25 kronik hemodializ hastası (13E, 12K, 15-62 yaş), intramusküler olarak birer aylık intervallerle 3 kez, 20-40 mikrogram aşı dozuyla aşılandı. HBsAg (+) olan 9 hemodializ hastasının yakın aile çevresinden seronegatif 33 kişi de kontrol grubu olarak aynı aşılama programına alındı. Son aşılama 2 ay sonraki ilk değerlendirmeye alınabilen 24 hastadan 14'ünde (%58) yeterli antikor yanıtı elde edilirken 6 ay sonraki ikinci değerlendirmede 2 erkek hemodializ hastasında daha anti-HBs antikorları belirlendi ve böylece, toplam 16 hasta (%66.6) bağışıklanmış oldu. Hasta ailesi grubundan değerlendirmeye alabildiğimiz 27 kişinin 25'inde (%93) bağışıklık sağlandı. Immün reaktivite üremik ($p<0.05$) ve nutrisyonel durumla direkt olarak ilişkili görünüyordu. Kadınlar aşılama erkek hastalardan daha iyi yanıt verirken (%75'e %50); genç yaş (<40 yaş) antikor yanıtı ile pozitif korelasyon gösteriyordu. Bu hastalarda standart aşılama zayıf immün yanıt olması nedeniyle, her hasta için özel durumuna göre uygun hepatitis B (HB) aşılama rejimi planlaması gerekebileceği sonucuna varıldı.

Anahtar kelimeler: **Hemodializ hastaları, hepatit B aşısı, anti-HBs antikorları**

HEPATİTİS B virusu (HBV), insandan insana başlıca kan ve kan ürünleriyle bulaşan, hepadnaviridea grubundan bir virustur. Karaciğer sirozu (KC'S) ve hepatoma ile birlikteliği birçok çalışmada gösterilmiştir (1,2). Sitopatik bir virus olması nedeniyle akut enfeksiyonun bağışıklık bırakması veya kronikleşmesi hastanın immün sistemi ile yakından ilişkilidir (3). Kronik stimüle edilmiş immün yanıt yetersizliği nedeniyle, HBV enfeksiyonu hafif seyretmekte ancak kronikleşme eğilimi göstermektedir (4,5). Eritropoetin klinik kullanıma girmesi ve donör kanlarının hepatitis B yüzey antijenemisi açısından rutin bir şekilde test edilmesinden önce, sık kan transfüzyon ge-

SUMMARY: For active immunization against infection caused by hepatitis B virus, 25 hemodialysis patients (13 men, 12 women, 15-62 years old range) were vaccinated with the dose of 20-40 microgram recombinant DNA vaccine, three times one month apart. At the first evaluation 2 months after the last vaccination, we were able to include in the study 24 hemodialysis patients and 27 healthy relatives. Of 24 hemodialysis patients, 14(58.3%) and of 27 healthy relatives, 25(93%) developed anti-HBs antibody. Six months after the last vaccination (second evaluation), two men more had anti-HBs antibody. Thus, totally 16 hemodialysis patients responded to hepatitis B vaccination (66.6%). Immune reactivity seems to correlate with the uremic ($p<0.05$) and nutritional status. Women were more likely (75%) to be responder than men (50%), and the younger patients (<40 years old) correlated significantly with the antibody response. In conclusion, since these patients had a poor antibody response to standard vaccination, alternative hepatitis B vaccination regimens may have to be planned in this particular group of patients.

Key words: **Chronic hemodialysis patients, hepatitis B (HB) vaccination, anti-HBs antibody**

reksinimi gösteren son dönem böbrek yetmezliği hastaları HBV enfeksiyonu için yüksek risk gruplarının başında yer alıyordu. Kararlı korunma tedbirleri ile hastalığın paraneural geçişinin önü alınmış olmasına rağmen, virusun değişik bulaşma karakterleri nedeniyle, vertikal geçiş ve toplu yaşanan yerlerde horizontal geçiş problem olmaya devam etmektedir (6,7). Bu risk altındaki kişiler, parenteral HB immünglobulin (HBIG) uygulaması ile pasif olarak HBV enfeksiyonundan 4 ay süreyle korunulabileceği gibi (2), aşılama ile yıllarca sürecek aktif bağışıklanma mümkün olabilmektedir. Amerika Birleşik Devletlerinde Haziran 1986'da rekombinant teknikle üretilen hepatit B aşısı FDA (food and drug association) onayıyla lisanslı olarak piyasaya verilmiştir (3). Biz de, hemodializ merkezimiz ve aile içi yakın

Tablo 1. Hepatit B aşılama programına katılanından ilk değerlendirilmeye alabildiğimiz hasta ve hasta yakınlarına ait özellikler

	Hasta grubu (n: 24)	Kontrol grubu (n: 33)
Cinsiyet		
Erkek	12	15
Kadın	12	18
Yaş (yıl)		
3-15	-	7
15-40	14	16
40-60	6	10
60+ 10	4	-
Dializ yaşı (ay) <12	6	-
12-24	8	-
24-48	6	-
48+	4	-

temasla horizontal geçişi önlemek amacıyla HBsAg ve anti-HBs antikorunu negatif hemodializ hastalarımıza ve HBs antijeni pozitif hastalarımızın yakın aile çevresine HB aşısı uyguladık ve sonuçlarını değerlendirdik.

GEREÇ ve YÖNTEM

Laboratuvar tekniği: Hemodializ işlemi öncesi her hastadan 10 ml kan alınarak derhal santrifüjle serumu ayrılıp test edilinceye kadar -20 santigrad derecede saklandı. Aşılamaya alınacak hasta ve hasta yakını sağlıklı kişilerde HBsAg ve anti-HBs, ELISA yöntemiyle belirlendi. Hematolojik değerlendirmeler her dializ sonrası, biokimyasal değerlendirmeler dializ öncesi fistüle giriş yerinden alındı. Kan biokimyası ve hematokrit değerlendirmelerinde otoanalizör kullanıldı. Her aşılama öncesinde bulunan değerler kaydedilerek her hasta için ortalama seviyeleri saptandı.

Hastalar

Tekrar kullanılmayan kuprofan membranlı hollow-fiber dializerle haftada 2-3 kez 4-5 saatlik hemodializ uygulanan 52 kronik böbrek yetmezliği hastasında, hepatit B virus enfeksiyonuna karşı aşılama amacıyla önce HBsAg ve anti-HBs antikorlarına bakıldı. Aşılama kriterlerine uyan, yaşları 15 ile 62 arasında değişen 13'ü erkek, 12'si kadın 25 hemodializ hastası aktif bağışıklama programına alındı. İlk taramada HBs antijeni pozitif bulunan 9 hastanın yakın aile çevresinden, yaşları 3 ile 47 arasında değişen 18'i kadın 15'i erkek toplam 33 sağlıklı ve seronegatif birey de kontrol grubu olarak aşılama programına dahil

edildi. Son aşılama 2 ay sonraki ilk değerlendirmeye 24 hasta ve 27 sağlıklı akraba, ikinci değerlendirilmeye de 24 hemodializ hastası alınabildi. Çalışma gruplarına ait özellikler Tablo 1'de özetlenmiştir.

Aşı materyali

Bir aşı dozunda 20 mikrogram HBs antijeni (S ve Pre S proteinleri) içeren rekombinant teknikle Pasteur Merieux tarafından üretilmiş aşı materyali kullanıldı. Hasta grubunda 40 kilograama bir aşı dozu, sağlıklı yetişkin aile bireylerinde 20 mikrogram ve çocuklarda kilograama göre, aşı materyali uygulandı.

Aşılama Şeması

Uygulamalar: 0, 1 ve 2. aylarda olmak üzere deltoid kası içerisine yapıldı.

Antikor Yanıtları

Son aşılama 2 ve 6 ay sonra anti-HBs antikor seviyesi ile değerlendirildi. Antikor yanıtının yeterli kabul edilebilmesi için 10 IU/L serum seviyesi arandı.

İstatistik

İstatistiksel değerlendirmeler iki oranı karşılaştıran student-t testi ile yapıldı, p<0.05 önemli olarak kabul edildi.

SONUÇLAR

Son aşılama 2 ay sonraki ilk değerlendirilmeye hemodializ grubundan 24 hasta, hasta yakınlarının oluşturduğu gruptan ise 27 kişi alınabildi. Bir hasta eksitus nedeniyle, 5 hasta yakını ise değişik nedenlerle değerlendirilemedi. İlk değerlendirmede hastaların %58.3'ünde (n: 14), hasta yakınlarının oluşturduğu grupta ise %93'nde (n: 25) koruyucu düzey olarak kabul ettiğimiz 10 IU/L seviyesinde anti HBs antikorunu saptandı. İlk değerlendirmede anti HBs antikorunu negatif bulunan 2 erkek hastada ikinci değerlendirmede anti-HBs antikorunu belirlendi. Böylece hasta grubundan toplam 16(%66.6), sağlıklı gruptan ise 25(% 93) kişi bağışıklanmış oldu. Çalışmada takipte bulunan hastaların hiçbirinde yeni HBsAg pozitifliği saptanmazken, aşılama ile ilgili önemli sistemik bir yan etki gözlenmedi. Hasta grubundan iki kişide ve sağlıklı hasta yakını gruptan 4 kişide aşı yerinde lokal hafif inflamasyon meydana geldi. Hasta ve sağlıklı kişilerden hiçbirinde ALT ve AST yükselmesi olmadı.

Tablo 2. Bazı hematolojik ve biyokimyasal parametrelerin bağışıklama üzerine etkisi

	Hasta grubu		Kontrol grubu	İstatistiksel karşılaştırma	
	Bağışıklanamayanlar	Bağışıklananlar %66	Bağışıklananlar %93	-p- p<0.05 (t= 2.32)	
	(A grubu. n: 8)	(B grubu 16)	(C grubu n: 25)	AB	AC
Üre (mg/dl)	158 ± 33	154 ± 40	24 ± 11	p>0.05 (t= 260)	p<0.001 (t= 11.109)
Kreatinin (mg/dl)	13 ± 3	12 ± 4	0.7 ± 0.3	p>0.05 (t= 0.686)	p<0.001 (t= 11.400)
Yaş (yıl)	43 ± 10	34 ± 13	25 ± 19	p>0.05 (t= 1.874)	p<0.01 (t= 3.430)
Dializ Yaşı (ay)	17 ± 10	19 ± 9	—	p>0.05 (t= 0.477)	—
Total Protein <5.5 g/l (hasta yüzdesi)	%63	%38	—	—	—
Albumin <2.7 g/l (hasta yüzdesi)	%63	%38	—	—	—
Total Kolest. <140 mg/dl (Hasta yüzdesi)	%63	%25	%22	—	—
Hematokrit (%)	27 ± 4	29 ± 4	38 ± 5	p>0.05 (t= 1.155)	p<0.001 (t= 6.307)
Lenfosit (mm3)	1579 ± 404	1730 ± 644	2406 ± 585	p>0.05 (t= 0.702)	p<0.001 (4.412)
Granulosit (mm3)	5184 ± 2362	4630 ± 1920	4050 ± 1333	p>0.05 (t= 0.575)	p>0.05 (t= 1.291)

İlk değerlendirmede antikor yanıtı elde edilmiş olan 14 hastadan 9'u kadın 5'i erkekti. İkinci değerlendirmede ise 12 kadın hastadan 9'unda (%75), 12 erkek hastadan 6'sında (%50) anti-HBs antikoruna saptandı. İmmün yanıt elde edilen hastaların %68'i (n: 11) 40 yaşın altında idi. Aşılamaya yanıtı olmayan 8 hastadan 6'sında (%75) düşük protein, albumin ve kolesterol seviyesi mevcuttu. Aşılama sonuçları grafik 1'de şematize edilmiştir. Bağışıklanma durumu ile ilişkili parametrelerin içerisinde cinsiyet, yaş ve beslenmeden etkilenen kan parametreleri ile, hasta ve kontrol grubundaki hematolojik değerler ise Tablo 2'de özetlenmiştir.

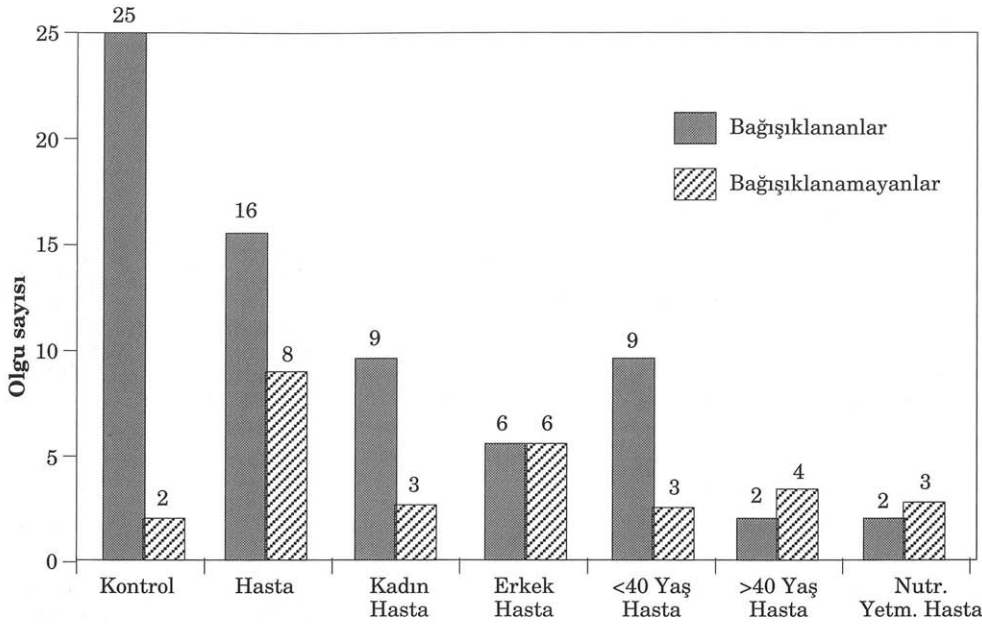
TARTIŞMA

Aşılamada immün yanıtı, aşının immünojenik yapısı, uygulama yolu ve konakçının immünizasyon sırasındaki durumu belirlemektedir (3). Bazı aşılar sadece hümmoral immüniteyle ilgili iken, HB virusu gibi virus aşılarında hem hümmoral hem de hümmoral immün sistemin ve aralarındaki integrasyonun normal olması gerekmektedir (8). Hemodializ programında olsun ya da olmasın kronik böbrek hastalarında primer ve sekonder immün yanıt yetersizliği değişik çalışmalarda bildirilmiştir (5,9,10). Hoy ve ark. (11) Quadracc ve ark. (12) Cappel ve ark. (13) lenfosit sayı ve subpopulasyon değişikliklerini göstermişlerdir. Bizim çalışmamızda

hemodializ grubu total lenfosit ortalaması hasta yakınları grubundan istatistiksel olarak önemli oranda düşüktür. En düşük lenfosit sayı ortalaması aşılamaya yanıtı olmayan hastalarda bulundu. Bu, hastanın zayıflamış immün sisteminin kabaca bir göstergesi olabilir.

Hümmoral ve hümmoral düzeydeki defansif mekanizmaların nutrisyonel yetersizlikten etkilendiği eskiden beri bilinmektedir (14,15). Bizim çalışmamızda da aşılamaya yanıtı olmayan hastalardaki total protein, albumin ve kolesterol seviyesi ortalaması cevap alınanlardan daha düşüktü. Sennasael ve ark. (16) rekombinant human eritropoetin tedavisi altındaki hastalarda antikor yanıtını daha güçlü bulmuşlardır. Bizim çalışmamızda da son değerlendirmede bağışıklanmış bulunan hastaların, çalışma başladığı andaki hematokrit ortalaması rezistan gruptan daha yüksekti. Ancak, hastalarımızın çoğu değişik intervallerle eritropoetin tedavisi aldığı için bu yönden değerlendirilmesi objektif bulunmadı. Descamp ve ark. (10) plazma immunglobulin seviyesinin normal, ancak anti-jenle uyarılmış antikor yanıtını yetersiz bulmuştur. Caillot-Zucmann ve ark. (17) de hemodializ hastalarındaki aşılamaya yanıtısızlıkla HLA-DR-2 genetik özelliğinin ters ilişkisini belirlemiştir.

Değişik çalışmalarda, son dönem böbrek yetmezliği hastalarında standart aşılama programları ile



Grafik 1. Çalışma gruplarındaki bağışıklanma durumu.

yüzde 50 ile 85 arasında değişen bağışıklık sağlama oranları bildirilmektedir ki bizim çalışmamızın %66'lık sonucu (kadın hastalarda %75, %50 erkeklerde) ile uyumlu idi (17,18). Aşılama yanıtı olmayan vakalarda, doz arttırılarak tekrar aşılanma (19), sık aralıklarla aşılanma, interleukin ile birlikte aşılanma (20) intramüsküler uygulama yerine subkutan aşılanma ile immün yanıtı olmayan hastaların kırılacağı ileri sürülmektedir (21). Bibot ve ark. (22) HBV enfeksiyonu geçiren kronik üremik hastalarda serokonversiyonun uzadığını gözlemiş, yaklaşık %60'ında 12 ay sonra dahi varlığını tespit ettiği HBs antijenemiyi tembel immün yanıtla bağlamıştır. Gerçekten bizim çalışmamızda da bu kadar yüksek bir geç yanıt olmasa da 2 hastada son aşılanmadan 6 ay sonra antikor yanıtı ortaya çıktı ki bu hastalarda pasif transferi düşündürecek bir kan transfüzyonu olmamıştı. Bu, tembel hücrel ve humoral etkileşimin bir göstergesi olabilir. London ve ark. (5) da, HBV enfeksiyonunun bu hastalarda genelde hafif seyrettiğini rapor etmiştir.

Çalışmalarda bizim uygulama sonuçlarımıza benzer şekilde, kadın hastalardaki immün yanıt erkeklerden iyi bulunmuştur ki bu sonuç sağlıklı bi-

reyleredeki sonuçlarla benzerlik arz etmektedir. Bu sonuç hormonal etki ya da düşük vücut ağırlığı ile ilgili olabilir. Yaşlı sağlıklı ve üremik şahıslardaki immün yanıtı olmayan literatürde rapor edilmiştir (18, 23) ve bizim için de sürpriz olmadı. Yanıtı olmayan sağlıklı aile bireylerinin 2'si de 40 yaşın üzerindeydi. Hasta grubundan 40 altındaki hastaların bağışıklanma sonuçları kontrol grubuna yakındı (Grafik 1). Küçük serimizin sonucuna göre, hemodializ hastalarında standart doz ile, HB aşısına nispeten zayıf bir immün yanıt alınmıştır. Bu cesaret kırıcı sonuca rağmen, istikrarlı koruyucu tedbirler ve etkin eritropoetin tedavisi sayesinde çalışma süresi içerisinde hastalarımızda yeni hepatit B vakası görülmemesi sevindiricidir. Ancak, gözden kaçırılmaması gereken husus, eritropoetin kullanamayan bazı hastalarımızda kan transfüzyonları ile anti-HBs antikorlarının nakledilmesi pasif olarak korunmada rol oynayabilir. Biz yine de, hastalarımızın aktif bağışıklanmasının öneminin bilinci içerisinde, bağışıklanmış hastaların rapelleri, bağışıklanamamış olanların risk faktörlerini düzelterek, her hastanın özel durumuna göre, uygun, aktif bağışıklık elde etme çabalarımızı sürdürmekteyiz.

KAYNAKLAR

1. Beasley RP. Hepatitis B virus; The major etiology of hepatocellular carcinoma. *Cancer* 1988; 61:1942-46.
2. Szmuness W, Prince MA, Goodman M, Ehrlich C. et al. Hepatitis B. *N Eng J Med* 1974; 28:701-706.
3. Para FM, Koletar SL. Infection-Resistance and Immunity. Harper and Row publish New York Copyright. 1990; 292-301.

4. London WT, Drew JS, Lustbader. ED, Werner BG, Blumberg BS. Host responses to hepatitis B infection in patients in a chronic hemodialysis unit. *Kidney* 1977; 12: 51-58.
5. Newberry WM, Sanford JP. Defective cellular immunity in renal failure: depression of reactivity of lymphocytes to phytohemagglutinin by renal failure serum. *J Clin Invest* 1971; 50:1262.

6. Heathcote J, Cameron CH, Dahe DS. Hepatitis B antigen in saliva and semen. *Lancet* 1984; 1:71.
7. Alter JM, Hadler JS, Margdi SH. et al. The changing epidemiology of hepatitis B in the United States. *JAMA* 1990; 263: 1218-1222.
8. Kılıçturgay K. *Immunolojiye giriş*. Bursa Güneş & Nobel Kitabevleri, 1994; 144-152.
9. Kurtz P, Kohler H, Meyer S, et al. Impaired cellular immune responses in chronic renal failure: Evidence for a T cell defect. *Kidney* 1986; 29:1209-1214.
10. Descamp-Latsha B, Herbelin A: Nguyen T, et al. Immune system dysregulation in uremia; *Semin Nephrol*, 1994; 14:253-260.
11. Quadracc LJ, Ringden O, Krzyman SK. The effect of uremia and transplants on lymphocyte subpopulations. *Kidney* 1976; 10:179-184.
12. Cappel R, Beers van D, Liesnard C, Dratwa M. Impaired immune responses in dialyzed patients after influenza vaccination. *Nephron* 1983; 33:21-25.
13. Hoy WE, Cestero RVM, Freeman RB. Deficiency of T and B lymphocytes in uremic subjects and partial improvement with maintenance hemodialysis. *Nephron* 1978; 20:182-188.
14. Scrimshav NS, Taylor CE, Gordon JE. Interactions of nutrition and infection. *World Health Org. Geneva*, 1968; 60-140.
15. Axelrod AE. Nutrition in relation to acquired immunity. *Mod Nutr Dis* 1973; C: 21 B.
16. Sennesael JJ; Van der Niegen P; Verbeelen DL. Treatment with recombinant human erythropoietin increases antibody titers after hepatitis B vaccination in dialysis patients. *Kidney* 1991; 40:121-8.
17. Caillot-Zucman S, Giminez JJ, Albouze G. et al. HLA genetik heterogeneity of hepatitis B vaccine response in hemodialyzed patients; *Kidney* 1993; 43:157-160.
18. Stewens E. C. Alter, H. J, Teylor, P.E., Zang, E. A et al: Hepatitis B Vaccine in patients receiving hemodialysis, Immunogenicity and Efficacy; *N Eng J Med* 1984; 23:496-501.
19. Courseget P. Yvomet B, Gilk W. R. et al. Sheduling of revaccination against hepatitis B virus. *Lancet* 1991; 337: 1180.
20. Dumann H, Meyer Zum Buschenfelde KH, Köhler H.: Low dose interleukin-2 induces systemic immune responses against HBsAg in immunodeficient non-responders to hepatitis B vaccination *Lancet* 1989; 1:15-18.
21. Nagafuchi S, Kashivagi S, Okada K, Anzai K, et al. Reversal of unpesponseveness and prophylaxis after contact by intracutan hepatitis B vaccination in Japan health care workers, *Jama* 1991; 265:2679-83.
22. Ribot S, Rothstein M, Goldblot M., Grasso M. Duration of hepatitis B surface antigenemia (HBsAg) in hemodialysis patients. *Arch Intern Med* 1979; 139:178-180.
23. Makinodan T, Kay MB. Age influence on immune system. *Adv Immunol* 1980; 29:287-330.

Sıçanlarda stres ülseri profilaksisinde düşük moleküler ağırlıklı heparin (LMWH) (fraxiparine)'in etkisinin histolojik olarak incelenmesi

Histological investigation of the effect of low molecular weight heparin (fraxiparine) on the prophylaxis of stress ulcer in rats

Dr. Naciye İŞBİL¹, Dr. Semiha NOYAN², Dr. Kasım ÖZLÜK¹

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji¹ ve Histoloji² Anabilim Dalları, Bursa

ÖZET: Son yıllarda yapılan bazı çalışmalarda stres ülserinde trombus oluşumunun önemli rolü olduğu gösterilmiştir. Çalışmamızda, sıçanlarda soğuk-immobilizasyon stresi uygulayarak oluşturulan stres ülserinde, bir LMWH olan fraxiparine'in etkisi histolojik olarak incelendi. Stres öncesi fraxiparine 5 ayrı dozda (500, 250, 100, 80, 50 Ü/kg) derialtı enjekte edildi. Sıçanlar enjeksiyondan 1.5 saat sonra tel kafeslere konarak 5 saat 7-9 °C soğuk odada bekletildiler. Stres süresi tamamlandıktan sonra sıçanlar dekapite edilerek midele-ri çıkarıldı ve curvatura major boyunca açılarak mide mukozası pıhtıdan temizlendikten sonra nekroze olmuş mukozal alanlarından ışık mikroskopik incelemeler için materyal alındı. Mukozal kesitlerinde kanama ve erozyonlar skorlandırılarak değerlendirildi. Beşyüz ve 250 Ü/kg fraxiparine uygulanan gruplar ile kontrol grubu arasında histolojik olarak farklılık görülmedi. 100 Ü/kg dozda fraxiparine, kanamayı azalttı ama mukozanın üst yarımındaki erozyon kontrol grubundakine benzer görünümdeydi. Seksen ve 50 Ü/kg dozlarda fraxiparine uygulanan gruplarda mukozal erozyon alanının minimal düzeyde ve kanamanın hiç olmadığı gözlemlendi. Çalışmamızda düşük doz fraxiparine'in, histopatolojik değerlendirme sonuçlarına göre sters ülseri profilaksisinde etkili olduğu ve 80 ile 50 Ü/kg fraxiparine'in uygun doz olduğu sonucuna varıldı.

Anahtar kelimeler: **Stres ülseri, fraxiparine, soğuk-immobilizasyon**

SUMMARY: In recent years, it has been reported that thrombus formation plays an important role in the development of stress ulcer. In our study, the effect of fraxiparine, which is a low molecular weight heparin (LMWH), on stress ulcer, induced by cold-immobilization stress in rats, was investigated histologically. Before stress, five different doses of fraxiparine (500, 250, 100, 80, 50 U/kg) were injected subcutaneously. One and a half hours after the injections, rats were housed in wire cages for five hours at 7-9 °C temperature. After the stress period, rats were decapitated, their stomachs were taken out and opened along the greater curvature. The mucosa was cleaned of clots and material was obtained from necrosed mucosal areas for light microscopical investigation. Bleeding and erosions in the mucosal sections were scored for evaluation. There was no difference histologically between the 500 and 250 U/kg fraxiparine applied groups and the control group. One hundred U/kg fraxiparine decreased the bleeding, but erosions were similar to those of the control group. The mucosal erosion areas were minimum, and there was no bleeding in the 80 and 50 U/kg fraxiparine applied groups. In conclusion low dose fraxiparine, that is 80 and 50 U/kg fraxiparine, is effective in the prophylaxis of stress ulcer, according to the histopathological evaluation results.

Key words: **Stress ulcer, fraxiparine, cold-immobilization**

STRES ülseri, stres yapan etkenlere bağlı olarak gelişen akut gastrik mukosal hasarları ifade etmek için kullanılan bir terimdir (1). Stres ülserine bağlı ciddi kanamalar, cerrahi operasyonlardan sonra, termal travma yada her türlü ciddi hastalığı olanlarda ortaya çıkabilir (2). Stres ülseri, akut gastrik vasküler konstriksiyon ile başlayan bir seri olaylar sonucunda gelişmektedir.

Bunu mide duvarının iskemisi takip eder (3,4). Gastrik mukozal iskemiye de mukozal bariyer ve mukozal hücrelerin hasarı izler (5,6). Stres ülseri varlığında gastrik mukozadan alınan bir parça histolojik olarak incelendiğinde, yüzeysel hücrelerde lokal bir alanda hücre sel nekroz görülür ve genellikle dökülmüş hücrelerden oluşan küçük alanlar mevcuttur. Bunlarla ilişkili olarak vasküler konjesyon, bazen lamina propria kan ekstrasvazyonu, akut inflamatuvar hücre infiltrasyonu ve

Sıçanlarda stres ülseri profilaksisinde düşük moleküler ağırlıklı heparin (LMWH) (fraxiparine)'in etkisinin histolojik olarak incelenmesi

Histological investigation of the effect of low molecular weight heparin (fraxiparine) on the prophylaxis of stress ulcer in rats

Dr. Naciye İŞBİL¹, Dr. Semiha NOYAN², Dr. Kasım ÖZLÜK¹

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji¹ ve Histoloji² Anabilim Dalları, Bursa

ÖZET: Son yıllarda yapılan bazı çalışmalarda stres ülserinde trombus oluşumunun önemli rolü olduğu gösterilmiştir. Çalışmamızda, sıçanlarda soğuk-immobilizasyon stresi uygulayarak oluşturulan stres ülserinde, bir LMWH olan fraxiparine'in etkisi histolojik olarak incelendi. Stres öncesi fraxiparine 5 ayrı dozda (500, 250, 100, 80, 50 Ü/kg) derialtı enjekte edildi. Sıçanlar enjeksiyondan 1.5 saat sonra tel kafeslere konarak 5 saat 7-9 °C soğuk odada bekletildiler. Stres süresi tamamlandıktan sonra sıçanlar dekapite edilerek mideleleri çıkarıldı ve curvatura major boyunca açılarak mide mukozası pıhtıdan temizlendikten sonra nekroze olmuş mukozal alanlarından ışık mikroskopik incelemeler için materyal alındı. Mukozal kesitlerinde kanama ve erozyonlar skorlandırılarak değerlendirildi. Beşyüz ve 250 Ü/kg fraxiparine uygulanan gruplar ile kontrol grubu arasında histolojik olarak farklılık görülmedi. 100 Ü/kg dozda fraxiparine, kanamayı azalttı ama mukozanın üst yarımındaki erozyon kontrol grubundakine benzer görünümdeydi. Seksen ve 50 Ü/kg dozlarda fraxiparine uygulanan gruplarda mukozal erozyon alanının minimal düzeyde ve kanamanın hiç olmadığı gözlemlendi. Çalışmamızda düşük doz fraxiparine'in, histopatolojik değerlendirme sonuçlarına göre sters ülseri profilaksisinde etkili olduğu ve 80 ile 50 Ü/kg fraxiparine'in uygun doz olduğu sonucuna varıldı.

Anahtar kelimeler: **Stres ülseri, fraxiparine, soğuk-immobilizasyon**

SUMMARY: In recent years, it has been reported that thrombus formation plays an important role in the development of stress ulcer. In our study, the effect of fraxiparine, which is a low molecular weight heparin (LMWH), on stress ulcer, induced by cold-immobilization stress in rats, was investigated histologically. Before stress, five different doses of fraxiparine (500, 250, 100, 80, 50 U/kg) were injected subcutaneously. One and a half hours after the injections, rats were housed in wire cages for five hours at 7-9 °C temperature. After the stress period, rats were decapitated, their stomachs were taken out and opened along the greater curvature. The mucosa was cleaned of clots and material was obtained from necrosed mucosal areas for light microscopical investigation. Bleeding and erosions in the mucosal sections were scored for evaluation. There was no difference histologically between the 500 and 250 U/kg fraxiparine applied groups and the control group. One hundred U/kg fraxiparine decreased the bleeding, but erosions were similar to those of the control group. The mucosal erosion areas were minimum, and there was no bleeding in the 80 and 50 U/kg fraxiparine applied groups. In conclusion low dose fraxiparine, that is 80 and 50 U/kg fraxiparine, is effective in the prophylaxis of stress ulcer, according to the histopathological evaluation results.

Key words: **Stress ulcer, fraxiparine, cold-immobilization**

STRES ülseri, stres yapan etkenlere bağlı olarak gelişen akut gastrik mukosal hasarları ifade etmek için kullanılan bir terimdir (1). Stres ülserine bağlı ciddi kanamalar, cerrahi operasyonlardan sonra, termal travma yada her türlü ciddi hastalığı olanlarda ortaya çıkabilir (2). Stres ülseri, akut gastrik vasküler konstriksiyon ile başlayan bir seri olaylar sonucunda gelişmektedir.

Bunu mide duvarının iskemisi takip eder (3,4). Gastrik mukozal iskemiye de mukozal bariyer ve mukozal hücrelerin hasarı izler (5,6). Stres ülseri varlığında gastrik mukozadan alınan bir parça histolojik olarak incelendiğinde, yüzeysel hücrelerde lokal bir alanda hücre sel nekroz görülür ve genellikle dökülmüş hücrelerden oluşan küçük alanlar mevcuttur. Bunlarla ilişkili olarak vasküler konjesyon, bazen lamina propria kan ekstrasvazyonu, akut inflamatuvar hücre infiltrasyonu ve

ödem vardır. Bu değişiklikler genellikle yüzeyledir, mukozanın daha derin tabakalarına inmez. Klinik olarak geniş erozyonlar içeren mukozal hasar söz konusu olduğunda ciddi hemoraji komplikasyonları görülür (7). Margaretten ve McKay (8), stres ülserli hastaların mukoza ve submukozasında mikrotrombusların birikmesi nedeniyle akut stres ülserinin trombotik etyolojiye sahip olduğunu bildirmişlerdir. Stres ülseri gelişiminde antikoagülanların etkisi ile ilgili çalışmalar bulunmaktadır (1,6,9-12). Bazı çalışmalarda, heparinin stres ülseri gelişimini önlediği ileri sürülmektedir (1,6,9,10). Heparin çeşitli büyüklükteki polisakkaritlerin karışımından ibarettir. Günümüzde yaygın olarak kullanılmakta olan klasik heparin (UFH), yüksek ve düşük moleküler ağırlıklı fraksiyonların karışımından oluşmuştur. Bu karışımı oluşturan elemanların biyolojik etkinlikleri farklı olduğu için klinik uygulamalarda çoğunlukla karışıklıklara neden olmaktadır (13,14). Heparinlerin en önemli komplikasyonu vücutta çeşitli yerlerde kanama meydana getirmesidir (13,15,16). Molekül ağırlığı 8000 daltonun altında olan LMWH'lerin, eşit antikoagülan etkinlikte standart heparinden daha az kanama oluşturduğu gözlenmiştir (17,18,19).

Bizim çalışmamızın amacı, bir LMWH olan fraxiparine'in stres ülseri profilaksisindeki etkisini histolojik olarak incelemek ve etkin dozu saptamaktır.

GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışmada 200-250 gr ağırlığında 54 adet Wistar Albino türü dişi sıçan kullanıldı. Hayvanlar U.Ü. Tıp Fakültesi Deney Hayvanları Yetiştirme ve Araştırma Merkezi'nden sağlandı. Su ve normal sıçan diyeti ile beslenen sıçanlar, deneylere başlamadan önceki 24 saat süresince aç bırakıldı.

Soğuk-immobilizasyon stresi uygulamak için sıçanlar, hareket etmelerini önleyecek şekilde büyüklüklerine göre hazırlanmış tel kafesler içinde 7-9°C soğuk odada 5 saat bekletildiler.

Fraxiparine enjeksiyonu, gruplarda belirtilen dozlarda 5ml/kg serum fizyolojik içinde derialtı enjekte edildi.

Deney Grupları

1. Grup: 5ml/kg serum fizyolojik enjekte edildi (kontrol grubu) (n= 9).
2. Grup: 500 Ü/kg fraxiparine enjekte edildi (n=9).

3. Grup: 250 Ü/kg fraxiparine enjekte edildi (n=9)
4. Grup: 100 Ü/kg fraxiparine enjekte edildi (n=9)
5. Grup: 80 Ü/kg fraxiparine enjekte edildi (n=9)
6. Grup: 50 Ü/kg fraxiparine enjekte edildi (n=9)

Tüm gruplara enjeksiyondan 1.5 saat sonra, 5 saat süreyle soğuk-immobilizasyon stresi uygulandı. Stres süresinin bitiminde sıçanlar dekapite edilerek mideleri çıkarıldı ve curvatura major boyunca açılarak mide mukozası phtıdan temizlendikten sonra nekroze olmuş mukoza alanlarından ışık mikroskopik incelemeler için materyal alındı (çalışılan tüm sıçanların mide mukozalarından materyel alındı ve incelendi). Doku takibi işleminden sonra alınan kesitler. Hematoksilen-Eosin (H&E) ile boyandı. Mukoza kesitlerinde ışık mikroskopik inceleme sonucunda kanama ve nekrozların bulunuş derecelerine göre ve herbir parametre için ayrı olmak üzere değerlendirme yapıldı ve parametrelerin bulunuş dereceleri skorlandırıldı.

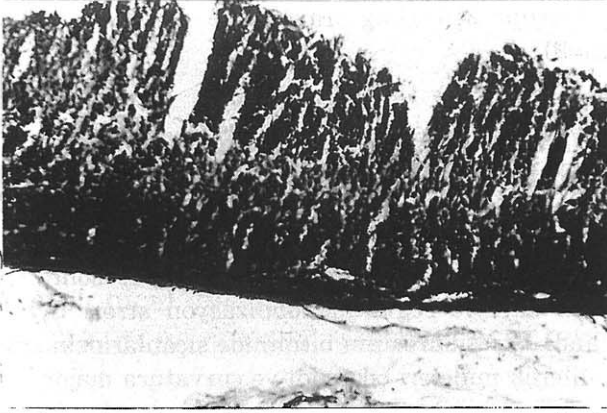
O: Kanama ve erozyon yok

- 1: Minimal derecede kanama ve erozyon var (incelenen alanların %10-30'unda kanama ve erozyon görüldü).
- 2: Orta düzeyde kanama ve erozyon var (incelenen alanların %40-60'ında kanama ve erozyon görüldü).
- 3: İleri derecede kanama ve erozyon var (incelenen alanların %60'ından fazlasında kanama ve erozyon görüldü).

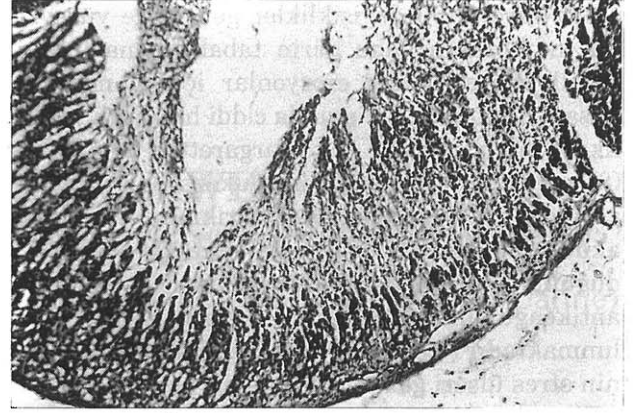
Elde edilen sonuçlar, bilgisayar istatistik paket programı kullanılarak (Systat 3.0 ve Minitab) değerlendirildi. Gruplar arasındaki karşılaştırmalar Mann-Whitney U testiyle yapıldı. Sonuçlar, ortalama±ortalamanın standart hatası olarak verilmiştir.

BULGULAR

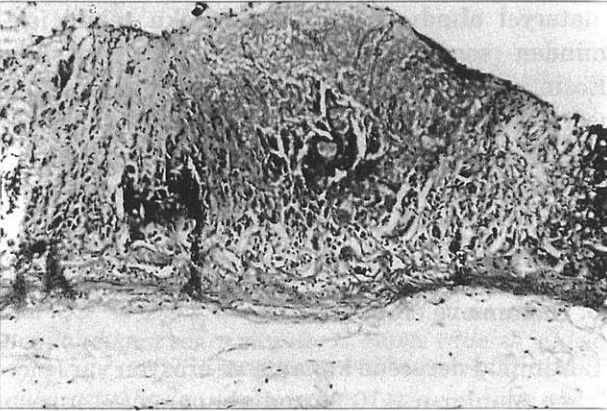
Midenin ışık mikroskopik histolojik yapısı, kontrol ve deney gruplarında karşılaştırılarak incelendi. Kontrol grubu sıçanların midelerinde, yüzey epitelinin kaybı ile birlikte mide bezlerinin üst yarımında erozyon, inflamatuvar hücre infiltrasyonu ve kanama gözlemlendi. Muskularis mukozası ve altındaki tabakalar normal görünümdeydi (Şekil 1).



Resim 1. Soğuk-immobilizasyon stresi uygulanan sıçanlarda mide mukozasının ışık mikroskopik görünümü (H&E x128)



Resim 2. 500 Ü/kg fraxiparine öntedavisinden sonra soğuk-immobilizasyon stresi uygulanan sıçanlarda mide mukozasının görünümü (H&E x128).



Resim 3. 50025 250 Ü/kg fraxiparine öntedavisinden sonra soğuk-immobilizasyon stresi uygulanan sıçanlarda mide mukozasının görünümü (H&E x128).

500 ve 250 Ü/kg fraxiparine uygulanan gruplar ile kontrol grubu arasında histolojik olarak farklılık görülmedi (Şekil 2,3). Bu grupların erozyon ve kanama skorları ile kontrol grubununkiler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktu ($P>0.05$) (Tablo 1). 100 Ü/kg fraxiparine enjekte edilen gruptaki sıçanların midelerinde, mukozanın üst yarımındaki erozyonun aynı olduğu, ancak kanamanın azaldığı veya olmadığı belirlen-

di (Şekil 4). Bu grubun erozyon skorunda kontrol grubununki ile fark gözlenmezken ($p>0.05$), kanama skorunda anlamlı bir fark vardı ($P<0.001$) (Tablo 1). 80 Ü/kg ve 50 Ü/kg dozlarda fraxiparine uygulanan gruplarda mukozal erozyon alanının minimale indiği ve kanamanın hiç olmadığı gözlemlendi (Şekil 5,6). Erozyon ve kanama skorları kontrol grubununkilere göre anlamlı düzeyde azalmıştı ($P<0.001$) (Tablo 1).

Histopatolojik değerlendirme sonuçlarına göre, düşük doz fraxiparine'in stres ülseri oluşumunu önlemesi yönünden etkin olduğu, 80 ve 50 Ü/kg fraxiparine'in uygun doz olduğu sonucuna varıldı.

TARTIŞMA

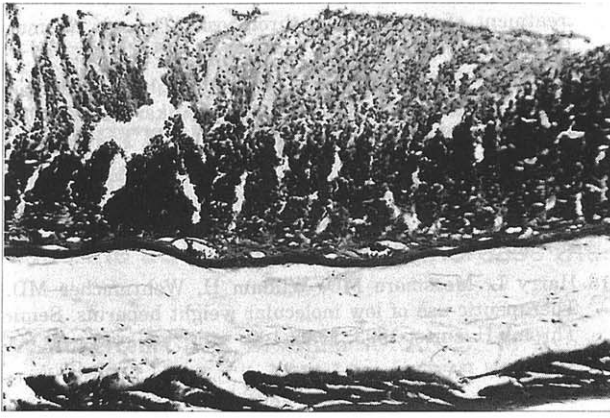
Çalışmamızda kontrol grubu sıçanların midelelerinde yüzey epitelinin kaybı ile birlikte mide bezlerinin üst yarımalarında erozyon, hücre infiltrasyonu ve kanama gözlemlemiz, muskularis mukoza ve altındaki tabakaların normal görünümde olması, uyguladığımız stres modelinin gastrik mukozal hasar oluşumuna neden olduğunu göstermektedir.

Tablo 1. Sıçanlarda stres ülseri profilaksisine fraxiparine'in etkisinin ışık mikroskopik olarak değerlendirilmesi

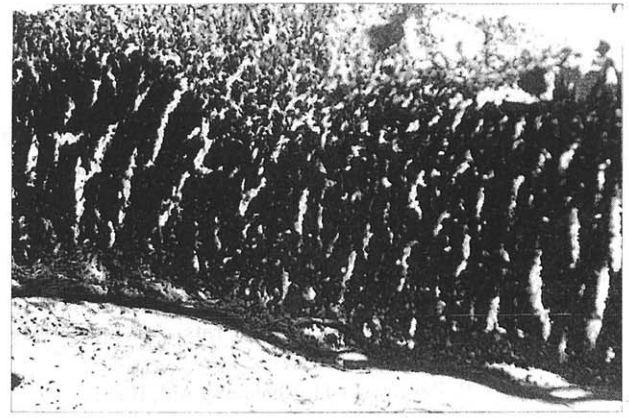
Gruplar	n	Erozyon skoru	Kanama skoru
Kontrol (%0.9 NaCl)	9	2.8 ± 0.4	2.6 ± 0.5
Fraxiparine (500 Ü/kg)	9	2.7 ± 0.5	2.6 ± 0.5
Fraxiparine (250 Ü/kg)	9	2.6 ± 0.5	2.3 ± 0.5
Fraxiparine (100 Ü/kg)	9	2.4 ± 0.5	0.6 ± 0.5*
Fraxiparine (80 Ü/kg)	9	0.4 ± 0.5*	0.1 ± 0.3*
Fraxiparine (50 Ü/kg)	9	0.3 ± 0.5*	0

*: Kontrol grubuyla karşılaştırıldığında anlamlılık düzeyleri

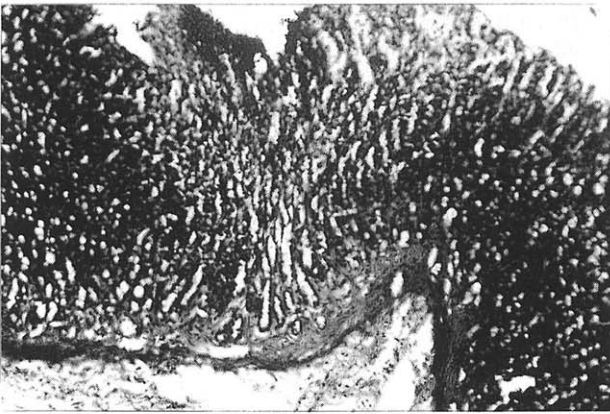
*: $P<0.001$



Resim 4. 100 Ü/kg fraxiparine öntedavisinden sonra soğuk-immobilizasyon stresi uygulanan siçanlarda mide mukozasının görünümü (H&E x128).



Resim 5. 80 Ü/kg fraxiparine öntedavisinden sonra soğuk-immobilizasyon stresi uygulanan siçanlarda mide mukozasının görünümü (H&E x128).



Resim 6. 50 Ü/kg fraxiparine öntedavisinden sonra soğuk-immobilizasyon stresi uygulanan siçanlarda mide mukozasının görünümü (H&E x128).

Stres nedenli mukozal hasar ve kanamanın mekanizması henüz tam olarak aydınlatılamamıştır. Bilgiler stres ülser patogenezinin multifaktöriyel olduğunu ileri sürmektedir (20). Pek çok araştırmacı stres ülseri oluşumunda gastrik mukozal iskeminin önemli rol oynadığını ve buna trombus oluşumunun neden olduğunu ileri sürmüşlerdir (1,8-12). Heparin stres ülser gelişiminin başlangıç fazındaki trombus oluşumuna engel olarak stres ülser oluşumuna engel olmaktadır (1). Heparinin en önemli riski, trombus oluşumunu önlerken ka-

namayı arttırmasıdır. LMWH ve klasik heparinin venöz trombus oluşumu üzerine etkisi ile ilgili yapılan çalışmalarda, LMWH'lerin klasik heparine göre %70 daha az kanama riski taşıdığı görülmüştür (21,22). Çalışmamızda kullandığımız LMWH olan fraxiparinin 500 ve 250 Ü/kg dozları mukozal hasarı önleyemedi. 100 Ü/kg dozdaki fraxiparine ise mukozal hasarı (erozyonları) önlemezken kanamayı önemli derecede azalttı. 80 ve 50 Ü/kg dozlarda ise erozyonun minimale indiği, kanamanın ise tamamen ortadan kalktığı gözlemlendi. Bulgularımız, düşük doz klasik heparinin stres ülser gelişimini önlediğini ileri süren yayınlarla uyumludur (1,6,9,10). Klasik heparin ülser gelişimini önlediği halde, pıhtılaşma zamanında gözlenen uzama kanama komplikasyonunun ortadan kalkmadığını göstermektedir (1). 80 ve 50 Ü/kg dozlarda fraxiparine'in mukozal hasarı önlerken, kanamaya neden olmaması stres ülseri profilaksisinde düşük doz fraxiparine'in önemli rolü olduğunu düşündürmektedir. Fraxiparine'in trombus oluşumuna engel olarak mukozal hasarı önlemesi, aynı zamanda kanamaya neden olmamasının, düşük moleküler ağırlıklı heparinlerin yüksek derecede anti Xa aktivitesine, düşük derecede antitrombin etkisine ve trombosit agregasyonunu inhibe edici etkisine sahip olmasına bağlı olduğu

KAYNAKLAR

1. Kodama Y, Kumashiro R, Gain T, Matsumoto T. The effect of heparin on stress ulcer formation in rats. Am Surg 1983; 49:506-510.
2. Stremple JF. Stress ulceration: revisited. Surg Rounds 1979; 2:40-49.
3. Jama RH, Perlman M, Matsumoto T. Incidence of stress ulcer formation associated with steroid therapy in various shock states. Am J Surg 1975; 130:328-331.
4. Matsumoto T, Wolferth CC, Hayes MF. Surgical manage-

ment of diffuse hemorrhage from the gastric mucosa. Am J Surg 1971; 121:129-133.

5. Goldman H, Rosoff CB. Pathogenesis of acute gastric stress ulcers. Am J Pathol 1968; 52:227-244.
6. Bryan-Brown CW, Adler DC. Low-dose heparin and stress ulceration. Lancet 1974; 2:1028.
7. Kirsner JB, Winans CS. Gastroenterology, Endocrinology and Metabolism. in: Sodeman WA, Sodeman TM, Editors. Pathologic Physiology. Mechanisms of Disease. Chapter 25. The Stomach. 6th ed. Philadelphia. Saunders 1979; 800-820.

8. Margaretten W, McKey DG. Thrombotic ulceration of gastrointestinal tract. *Arch Intern Med* 1971; 127:250-253.
9. Sharnoff JG, DeBlasio G, Rosenberg M, DeBlasio M. 'Stress' ulcers and heparin prophylaxis. *Br Med J* 1972; 1: 444.
10. Kumashiro R, Pavlides CA, Kholoussy AM, Matsumoto T. Thrombotic etiology of stress ulcers. 1. The effect of anticoagulant and antiplatelet aggregators in the development of stress ulcers in rats. *Am Surg* 1983; 49:417-422.
11. Kumashiro R, Montgomery O, Langman A, Kholoussy AM, Matsumoto T. The preventive effect of low-dose aspirin in the development of stress ulcer in rats. *Am Surg* 1983; 49:423-427.
12. Kumashiro R, Piotrowski JJ, Kholoussy AM, Hashimoto N, Matsumoto T. Antiplatelet aggregators inhibit development of stress ulcers in Sprague-Dawley rats. *Eur Surg Res* 1985; 17:44-52.
13. Scully MF. The use of automated analyzer in the evaluation of antithrombin III and heparin. *Semin Thromb Haemost* 1983; 9:305-312.
14. Thomas DP, Merton RE, Lewis WE, Barrowcliffe TW. Studies in man and experimental animals of a low molecular weight heparin fraction. *Thromb Haemost* 1981; 45: 214-218.
15. Bratt G, Tornebohm E, Granqvist S, Aberg W, Lockner D. A comparison between low molecular weight heparin (KABI 2165) and standart heparin in the intravenous treatment of deep venous thrombosis. *Thromb Haemost* 1985; 54:813-817.
16. Kayaalp SO. Rasyonel tedavi yönünden tıbbi farmakoloji. Cilt II, İkinci Baskı, Nüve Matbaası, Ankara 1982; 1022-1041.
17. Andriouli G, Mastacchi R, Barnti M, Sarret M. Comparison of the antithrombotic and hemorrhagic effects of heparin and a new low molecular weight heparin in the rat. *Haemostasis* 1985; 15:324-330.
18. Harry L, Messmore MD, William H, Wehrmacher MD. Therapeutic use of low molecular weight heparins. *Semin Thromb Haemost* 1993; 19:97-100.
19. Ockelford PA, Carter CJ, Mitchell L, Hirst J. Discordance between the anti-Xa activity and antithrombotic activity of an ultra-low molecular weight heparin fraction. *Thromb Res* 1992; 28:401-409.
20. Cho CH, Koo MWL, Garg GP, Ogle CW. Stress-induced gastric ulceration: its aetiology and clinical implications. *Scand J Gastroenterol* 1992; 27:257-262.
21. Green D, Lee MY, Lim AC. Preventio of thromboembolism after spinal cord injury using low molecular weight heparin. *Ann Intern Med* 1990; 113:571-574.
22. Turpie AGG, Levine MN, Powers PJ. A double-blind randomized trial of ORG 10172 low molecular weight heparinoid versus unfractionated heparin in the prevention of deep vein thrombosis in patients with thrombotic stroke. (Abst) *Thromb Haemost* 1991; 65(Suppl): 753.

Ek cerrahi girişimler elektif kolesistektominin morbiditesini artırır mı?

Does the additional surgery increase the morbidity of elective cholecystectomy?

Dr. Mükerrerem CE'VE, Dr. Atilla SORAN, Dr. M. Ayhan KUZU, Dr. Cem TERZİ, Dr. Süleyman HENGİRMEN

Ankara Numune Hastanesi 1. Cerrahi Kliniği, Ankara

ÖZET: Bu çalışmanın amacı elektif kolesistektomi sırasında yapılan ek abdominal cerrahi girişimlerin mortalite ve morbidite üzerine olan etkisini incelemektir. Kliniğimizde 1989-1995 tarihleri arasında elektif kolesistektomi yapılan 520 hastanın 140'ına operasyon sırasında ek abdominal cerrahi girişim uygulanmıştır. Yalnızca kolesistektomi yapılan 380 hastada (grup 1) mortalite görülmezken, 26 hastada komplikasyon ortaya çıkmış ve hastanede yatış süresi 7.1 ± 0.1 gün bulunmuştur. Apendektominin eklendiği 95 hastanın (grup 2) 11'inde komplikasyon ortaya çıkmış olup, hastanede yatış süresi 7.30 ± 1.5 gün olarak bulunmuştur. Elektif kolesistektomi sırasında ek cerrahi girişim olarak herni onarımı, gastrik cerrahi, hepatik hidatik kist, kolon rezeksiyonu, nefrektomi ve jinekolojik operasyon yapılan grupta (grup 3) ise 45 hasta olup, 1 hasta ölmüş, 13 hastada postoperatif komplikasyon görülmüş ve hastanede kalış süreleri 9.6 ± 4.9 olarak bulunmuştur ($p < 0.05$). Preoperatif durumu değerlendirildiğinde hasta ek operasyon süresini tolere edebilecek tıbbi kondüsyona sahipse apendektomi, herni onarımı, kornik peptik ulkus, hidatik kist ve ovarian kistlere yapılacak girişimler uygun bir yaklaşımdır. Intraoperatif insidental olarak tespit edilen ve küratif tedavi için geniş operasyon gerektiren olguların postoperatif riskin yüksek olması nedeni ile ayrı bir seansta yapılması düşünülmektedir.

Anahtar kelimeler: **Kolesistektomi, ek cerrahi, mortalite, morbidite**

TEKNOLOJİK imkanların ilerlemesi ve radyolojik tanı olanaklarının ülke çapında yaygınlaşması ile her yıl artan sayıda hasta kolelithiazis tanısı ile hastanelere başvurmaktadır. Bu hastaların rutin olarak yapılan incelemelerinde ek başka patolojilerde saptanmaktadır. Bu durumda izlenecek yol konusundaki görüşler farklıdır. Daha önce yapılan çalışmalarda elektif olarak apendektomi ve abdominal aortaya yapılan giri-

SUMMARY: The purpose of this study is to evaluate the mortality and morbidity rates of additional abdominal operations during elective cholecystectomy. 140 additional abdominal operations were performed in 520 elective cholecystectomies between the period of 1989 and 1995 at our clinic. There was no death. 26 patients had complications and the hospital stay was 7.1 ± 0.1 days in the cholecystectomy only group (group 1). 95 appendectomies were added to cholecystectomy, 11 patients had complications and the hospital stay was 7.30 ± 1.5 days (group 2). Herniorrhaphy, gastric surgery, hepatic hydatid cyst surgery, colectomy, nephrectomy and gynecological operations were added in 45 patients and 1 patient died (group 3). 13 patients had various complications and the hospital stay was 9.6 ± 4.9 days ($p < 0.05$). We conclude that, if the patient has been found preoperatively to be in optimal medical condition to tolerate a longer operation period appendectomy, herniorrhaphy, chronic peptic ulcer, hydatid cyst and ovarian cyst operations can be added to the elective cholecystectomy. The patients whose additional disease are incidentally detected intraoperatively which need another major curative operation should be operated at another time after elective cholecystectomy because of higher postoperative risk.

Key words: **Cholecystectomy, additional operations, mortality, morbidity**

şimlerle elektif kolesistektominin beraber yapılmasının enfeksiyon riskinde minimal artış gözönüne alınarak uygulanabileceği göstermiştir (1-8).

Temiz-kontamine ameliyat grubunda olan ve elektif şartlarda yapılan kronik taşlı kolesistit operasyonuna eklenecek üst gastrointestinal, hepatobilier, jinekolojik ve diğer operasyonların morbidite ve mortalite üzerindeki etkileri tartışmalıdır. Bu nedenle çalışmamızın amacı elektif şartlarda kronik taşlı kolesistit nedeni ile opere

Tablo 1. Kolesistektomi ve kolesistektomiyle birlikte ek abdominal girişim yapılan olguların dağılımı

	Sayı	Kadın/ Erkek	Yaş-yl- (sınır)	Yatış süresi (gün)
Grup 1	380	299/81	49.3 (21-80)	7.1 ± 0.1*
Grup 2	95	85/10	50.1 (22-82)	7.3 ± 1.5*
Grup 3	45	39/6	54.6 (25-82)	9.6 ± 4.9*

Grup 1: Sadece kolesistektomi yapılan olgular

Grup 2: Kolesistektomiye apendektominin eklendiği olgular

Grup 3: Kolesistektomiye 14 herni onarımı 13 gastrik, 11 hidatik kist, 3 jinekolojik, 2 nefrektomi, ve 2 kolon (tüm serideki tek insidental grup) operasyonların eklendiği grup Değerler ortalama ± SEM olarak verilmiştir, *P<0.01 (grup 3 ile karşılaştırınca)

olacak hastalardaki ek abdominal operasyonların risklerini ortaya koyarak getirdiği ek morbidite yükünü belirlemektir.

GEREÇ ve YÖNTEM

Ankara Numune Hastanesi 1. Cerrahi kliniğinde 1989-1995 tarihleri arasında 423'ü kadın, 97'si erkek toplam 520 hasta kolelithiazis nedeniyle elektif olarak opere edilmiştir. Laparoskopik cerrahi uygulanan hastalar çalışmaya dahil edilmiştir. Kolesistektomiler sağ subkostal insizyonla, uzman veya kıdemli asistanlar tarafından yapılmıştır. Hastalar yapılan cerrahi girişime göre üç grupta incelenmiştir; (Tablo 1).

Hastalara ait tüm parametreler, postoperatif komplikasyonlar, hastanede kalış süresi ve mortalite değerlendirmeye alınmıştır.

Çalışmada sunulan tüm değerler ortalama±SEM olarak verilmiştir. Gruplar arasındaki karşılaştırma varyans analizi kullanılarak yapılırken yerine göre Mann Whitney U test ve sayısal değerler için Fischer test kullanılmıştır. p<0.05 istatistiksel olarak anlamlı olarak kabul edilmiştir.

BULGULAR

Yalnızca kolesistektominin yapıldığı grup 1'deki 380 hastada mortalite görülmezken 14 yara yeri enfeksiyonu, 7 solunum yolu enfeksiyonu, 3 üriner sistem enfeksiyonu ve 2 tromboflebit görülmüştür. Yatış süresi 7.1±0.1 gün olarak bulunmuştur.

Ek girişim olarak apendektomi eklenen grup 2'deki hastaların histopatolojik incelenmesinde 3 hastada akut apandisit, 1 hastada apandikte obliterasyon, 1 hastada apandiks içerisinde tenya yumurtaları ve 90 hastada normal olarak rapor

edilmiştir.

Postoperatif dönemde grup 2'deki hastaların 2'sinde tromboflebit, 1'inde üriner sistem enfeksiyonu, 6'sında yara yeri enfeksiyonu ve 2'sinde üst solunum yolu enfeksiyonu saptanmıştır. Sadece kolesistektomi yapılan grup 1 ile karşılaştırıldığında istatistiksel anlamlı bir fark bulunamamıştır (Tablo 2).

Grup 3 içerisinde bulunan ve inguinal herni nedeniyle ek cerrahi girişim olarak herniorafi yapılan 14 hastada ayrı bir insizyon ile herniorafi yapılmıştır. Bu hastaların 1'inde üst solunum yolu enfeksiyonu, 1 hastada tromboflebit, 2 hastada yara yeri enfeksiyonu saptanmıştır. Hastanede yatış süresi 8.1±4.3 gün olarak tespit edilmiştir. Yatış süresi ve komplikasyonlar grup 1 ile karşılaştırıldığında istatistiksel anlamlı bir fark bulunamamıştır. (Tablo 2, Tablo 3).

Grup 3 içerisinde hepatik hidatik kist nedeniyle ek abdominal girişim yapılan 11 hastadan 7'sine omentoplasti, 2 hastaya total eksizyon, 1 hastaya

Tablo 2. Sadece Kolesistektomi ve kolesistektomiye ek abdominal cerrahi girişim yapılan olgularda komplikasyonların incelenmesi

	Grup 1	Grup 2	Grup 3
Üriner sistem enfeksiyonu	3	1	2*
Solunum yolu enfeksiyonu	7	2	3*
Tromboflebit	2	2	2*
Yara yeri enfeksiyonu	14	6	6*
Safra fistülü	-	-	1
GIS kanaması	-	-	1
Mortalite	-	-	1

Grup 1: Sadece kolesistektomi yapılan olgular

Grup 2: Kolesistektomiye apendektomi eklenen olgular

Grup 3: Kolesistektomiye apendektomi haricinde eklenen abdominal cerrahi girişimler.

*p<0.05

GIS: Gastrointestinal sistem

Tablo 3. Kolesistektomiye apendektomi haricinde eklenen abdominal cerrahi girişimlerin sonuçları

Operasyon	Sayı	Yatış süresi (gün)	Komplikasyon	Mortalite
Kolesistektomi	380	7.1 ± 0.1	26	-
Gastrik	13	9.6 ± 4.2	4	-
Hidatik kist	11	10.2 ± 6.0	3	-
Herni onarımı	14	8.1 ± 4.3	4	-
Nefrektomi	2	13 ± 5.7	1	-
Kolon	2	-	-	1
Jinekolojik	3	13 ± 3.6	2	-

Değerler ortalama + SEM olarak verilmiştir.

omentoplasti, t tüp drenajı ve 1 hastaya kist drenajı, kapitonaj ve koledokoduodenostomi yapılmıştır. Bu 11 hastadan 1'inde yara yeri enfeksiyonu, 1 hastada solunum yolu enfeksiyonu ve 1 hastada ise safra fistülü ile karşılaşmıştır. Hastanede yatış süresi 10.2±6.0 gün olan hastalar komplikasyon ve yatış süresi açısından grup 1 ile karşılaştırıldığında anlamlı bir fark bulunamamıştır.

Peptik ülser tespit edilip, kolesistektomi sırasında gastrik operasyon eklendiği 13 hastadan 6'sına Billroth II tip rezeksiyon-gastroenterostomi, 4 hastaya trunkal vagatomi-pilorooplasti ve 3 hastaya trunkal vagatomi-gastroenterostomi yapılmıştır. Bu hastaların 1'inde üriner sistem enfeksiyon, 1'inde üst solunum yolu enfeksiyonu ve 1'inde tromboflebit meydana gelmiştir. Hastanede yatış süresi 9.6±4.2 gün olan hastalar grup 1 ile karşılaştırıldığında komplikasyon ve yatış süresi açısından anlamlı bir fark bulunamamıştır.

Altı cm çapın üzerinde ovarian kiste sahip 3 hastaya kolesistektomi sırasında wedge oofektomi yapılmıştır. 1 hastada yara yeri enfeksiyonu, 1 hastada üriner sistem enfeksiyonu ile karşılaşmıştır. Hastanede yatış süresi 13±3.6 gün olarak bulunmuştur. Ek patoloji olarak hidronefroz tespit edilen 2 hastaya kolesistektomiyle birlikte aynı insizyondan nefrektomi yapılmıştır. Hastanede yatış süresi 13±5.7 olan bu hastaların 1'inde gastrointestinal kanama meydana gelmiştir.

Kolesistektomi sırasında eksplorasyonda tespit edilen 2 sağ kolon tümörlü hastaya kolon temizliği yapılmaksızın sağ hemikolektomi yapılmış olup, bu hastalardan 1'i postoperatif 19. gün sepsis nedeniyle ölmüştür. Diğer hasta 7. gün taburcu olmuştur.

Grup 3'ü oluşturan hastaların her biri ayrı ayrı küçük grup oluşturduğu için kolesistektomiye eklenen abdominal cerrahi girişimler kendi içlerinde değerlendirildiğinde istatistiksel anlamlı bir fark bulunamamıştır, fakat grup 3'ü oluşturan olgular toplu olarak değerlendirildiğinde hastaların yatış süresi diğer gruplara göre anlamlı bir şekilde daha uzun bulunmuştur (grup 1, grup 2 ve grup 3 hastaların hastanede kalış süreleri sırasıyla 7.10±0.1, 7.03±1.5, ve 9.6±4.9 gün olarak bulunmuştur, p<0.01). Yine grup 3'teki hastalarda postoperatif komplikasyonlar (üriner sistem, yara yeri, üst solunum yolu enfeksiyonları, tromboflebit) anlamlı olarak fazla bulunmuştur. (Her bir parametre için p<0.05, Tablo 1).

Grup 3'te mortalite %2 (n= 1), safra fistülü %2 (n= 1) ve gastrointestinal kanama %2(n=1) olarak bulunurken, grup 1 ve grup 2'de bu komplikasyonlara rastlanmamıştır.

Kolesistektomiyle birlikte en az iki ek abdominal girişim eklenen 10 hastanın yatış süresi 9.9±4.3 gün olup, 1 olguda üst solunum yolu enfeksiyonu, 1 olguda yara yeri enfeksiyonu ve 1 olguda idrar yolu enfeksiyonu ile karşılaşmıştır. Grup 1 ile karşılaştırıldığında anlamlı bir fark bulunamamıştır (p>0.05).

TARTIŞMA

Kolesistektomi, safra kesesi hastalıklarının tedavisinde çok eskiden beri tercih edilen ve gelişen teknolojik imkanlar ile başarıyla yapılan bir ameliyattır. Prospektif olarak yapılan geniş serilerde ameliyatın major komplikasyon oranı %3.2, minör komplikasyon oranı %9.8 ve yara yeri enfeksiyonu %2.3 ve mortalitesi %0.76 olarak ya-

yınlamıştır (9).

Elektif şartlarda ve eşlik eden başka bir intraabdominal sepsisin olmadığı vakaların temiz-kontamine operasyon grubunda olması bu vakalara önceden planlanmış ve gerekli hazırlıkları yapılmış ek cerrahi girişimleri uygulamak mümkündür. Literatürde preoperatif olarak hazırlanan ve kolesistektomiye ek olarak yapılan sırası ile apendektomi, vasküler cerrahi, kolon cerrahisi, jinekolojik ve herni ameliyatları major morbidite ve mortaliteye neden olmadan sadece kesi enfeksiyonu riskinde minimal bir artmaya neden olduğu akılda tutularak yapılabileceğini gösteren yayınlar mevcuttur (1-8). Buradan yola çıkarak çalışmamızda üç grup hasta üzerinde kolesistektomiye eklenen elektif ameliyatların etkileri incelenmiştir.

Elektif şartlarda yapılan apendektominin komplikasyon riskinin az olması ve apandisit gelişme olasılığı da gözönüne alınarak 50 yaş altındaki hastalarda profilaktik apendektominin güvenle yapılabileceğini gösterilmiştir (2,4,10). Yapılan bir çalışmada 50 yaş altında yapılan her 1000 apendektomiyle 52 olgu apandisitten korunduğu gösterilmiştir. Bu nedenle 50 yaş altında profilaktik apendektomi önerilmektedir (11). Elli yaş altındaki hastalarda elektif kolesistektomi ameliyatına eklenen apendektomilerde komplikasyon oranı %5.3 iken yalnızca kolesistektomi yapılan grupta bu oran %3.8 olarak bulunmuştur (11). Bizim serimizde de ortalama yaşı gözönüne alarak sadece kolesistektomi yapılan gruba göre postoperatif komplikasyon, hastanede yatış süresi açısından herhangi bir farka neden olmadan 95 hastada ek girişim olarak apendektomi başarı ile uygulanmıştır.

Inguinal hernilerin cerrahi tedavisinde çok çeşitli yaklaşımlar ve teknikler uygulamak mümkündür. Her ne kadar kolesistektomi ameliyatı yapılırken intraabdominal yolla yaklaşımda sütür kullanılabilir veya tıkaç yöntemi uygulanabilirdi bunların nüks oranlarının %3-20 arasında olması nedeni ile serimizde bu yol tercih edilmemiştir (12). Gelişen teknolojik imkanlar ile bazı kliniklerde rutin hale gelen laparoskopik cerrahi yöntemleri ile ayrı bir insizyona ihtiyaç duyulmadan hem safra kesesine hem de inguinal herniye cerrahi tedavi yapılabilirse çalışmanın yapıldığı yıllarda teknik donanımın olmaması nedeni ile laparoskopik cerrahi yapılamamıştır. Çalışmamızda 14 hastaya ek girişim olarak ayrı bir insizyon-

la inguinal herni onarımı yapılmıştır ve sadece kolesistektomi ile karşılaştırıldığında ek bir morbidite yükü getirmemiştir. Kronik peptik ülser tedavisinde cerrahinin yeri halen tartışma konusudur. Uzun süreli medikal tedaviyi destekleyenlerin karşıtı olarak cerrahi tedavi ile fiyat-fayda ve takipte daha yararlı olduğunu savunanlar mevcuttur. Ülkemiz ve hastaların sosyokültürel durumları, ekonomik faktörler gözönüne alındığında cerrahi tedavi endikasyonunun geniş tutulması gerekliliğini savunduğumuz için 13 hastaya ek cerrahi girişim olarak peptik ülserle yönelik ameliyat yapılmıştır. Bu hastaların hepsinde kronik peptik ülser mevcuttu ve düzensiz tedavi alan hastalardan oluşmaktaydı. Elektif kolesistektomi grubuyla karşılaştırıldığında anlamlı bir morbidite artışı görülmemiştir.

Ülkemizde hepatobilier sistemde görülen diğer sık bir hastalık olan hidatik kist halen bir sorun olarak karşımıza çıkmaktadır. Kistin yerine, tipine, safra yolları ile olan ilişkisine ve enfeksiyon mevcudiyetine göre çok çeşitli ameliyatlar yapılmaktadır. Çalışmamızda 11 hastaya ek cerrahi girişim olarak hepatik hidatik kist operasyonu yapılmıştır. Postoperatif dönemde 3 hastada morbidite ortaya çıkmıştır.

Premenapozal dönemde overe ait patolojilerin cerrahi tedavisi planlanırken çok dikkatli olmak gerekir. Genelde 6 cm'den büyük over kistlerinde kistektomi, rezeksiyon veya aspirasyon sıklıkla tercih edilen yaklaşımlardır. Son yıllarda peroperatif olarak frozen ile karar verilemeyen hastalarda biyopsi alarak postoperatif değerlendirmeye bırakılması önerilmektedir (1). Bizim serimizde de fertil dönemdeki 3 hastaya overe wedge rezeksiyon ek cerrahi girişimi başarılı olarak uygulanmıştır.

Serimizde 2 hastaya hidronefroz nedeni ile nefrektomi ek cerrahi girişim olarak uygulanmış ve bir hastada postoperatif stres ülser kanaması gelişmiştir. Üriner sistemin bakteriyel florası, idrarın asiditesi ve kimyasal peritonite neden olması gibi özellikler değerlendirildiğinde böyle major bir cerrahinin elektif kolesistektomiye eklenmesinin yerine ayrı bir seansta yapılmasının uygun olacağı kanısındayız.

Kolona yapılacak cerrahi girişimlerde komplikasyon oranını minime indirebilmek için mekanik temizlik ve antibiyotik tedavisine gereksinim vardır. Bu nedenle insidental kolon operasyonlarında primer anastomoz yerine osto-

miler tercih edilmektedir (1). Elektif kolon rezeksiyonu ve kolesistektomi yapılan hastalarda morbidite oranıyla ilgili farklı yayınlar vardır (7,13). Kolesistektomi yapılırken peroperatif kolon tümörü tespit edilen 2 olgumuza kolektomide eklenmiş ve 1 hasta postoperatif sepsis nedeniyle ölmüştür.

Elektif kolesistektomi yapılacak hastalar preoperatif belirli çok iyi değerlendirilmeli, tespit edilecek ek patolojiye yönelik girişim için gerekli hazırlıklar yapılmalıdır. Her ne kadar major intraabdominal cerrahiyi gerektiren ek ameliyat sayısı az ise de peroperatif olarak fark edilen ve küratif cerrahi için radikal ameliyat gerektiren

vakaların gerekli hazırlık ve incelemelerinin yapılmasından sonra en kısa zamanda başka bir seansta opere edilmesinde yarar vardır. Böylece hem peroperatif fark edilen patolojinin hastayı ne kadar etkilediği araştırılır hem preoperatif hazırlıklar yapılabilir ve hasta ile planlanan ameliyatın genişliği tartışılabilir.

Sonuç olarak preoperatif olarak abdominal ek bir patoloji tespit edildiğinde gerekli hazırlık ve inceleme yapılmalı, hastanın tabii kondüsyonu ek ameliyat süresini tolere edebilecekse kolesistektomi sırasında patolojiye yönelik gerekli cerrahi girişimde yapılmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Bonwman DL. The management of unexpected findings at surgery. *Surg Clin North Am* 1993; 73: 2 203-212.
2. Andrew MH, Roty AR. Incidental appendectomy with cholecystectomy: Is the increased risk justified? *Am Surg* 1987; 53: 553-555.
3. Ikand IW. Prospective analysis of the effect of incidental appendectomy and infection rate after cholecystectomy. *S Med J* 1987; 80: 292-295.
4. Koç M, Kale T, Soran A ve ark. Elektif kolesistektomilerde insidental apendektominin yeri. *Karadeniz Tıp Dergisi* 1990; 3: 178-181.
5. Ameli FM, Welss Provan JL, et al. Safety of cholecystectomy with abdominal aortic surgery. *Can J Surg* 1987; 30: 170-174.
6. Ouriel K, Ricotta JJ, Adams JT, et al. Management of cholelithiasis in patients with abdominal aortic aneurysm. *Ann Surg* 1983; 198 717-720.
7. Bragg LE, Thomson JS. Concomitant cholecystectomy for asymptomatic cholelithiasis. *Arch Surg* 1989; 124: 460-462.
8. Sonpal IM, Schreiber H, Byramjee AM. The rationale for incidental cholecystectomy during major abdominal vascular surgery. *Am Surg* 1991; 57: 579-581.
9. Dunn D, Nair R, Fowler S, Mc Cloy R. Laparoscopic cholecystectomy in England and Wales: results of an audit by the Royal College of Surgeons of England. *Ann Roy Coll Surg Eng* 1994; 76: 269-275.
10. Voitek AJ, Dowry JB. Is incidental appendectomy a safe practice? *Can J Surg* 1988; 31 448-451.
11. Wolf BG. Current status of incidental surgery. *Dis Col Rec* 1995; 38: 435-441.
12. Nyhus LM. The preperitoneal approach and iliopubic tract repair of inguinal hernai. In Nyhus L.M., and Condon R.D: *Hernia* 2nd ed. Philadelphia, J.B. Lippincott Co., 1978; p. 227.
13. Shennib H, Fried GM, Hampson LG. Does simultaneous cholecystectomy increase the risk of colonic surgery. *Am J Surg* 1986; 151: 266-268.

Renal transplant alıcılarında üst gastrointestinal sistem bulguları ve Helikobakter pilori sıklığı

Upper gastrointestinal system findings and helicobacter pylori prevalence in renal transplantation recipients

Dr. Mete ÖZDOĞAN, Dr. Orhan ÖZGÜR, Dr. Sedat BOYACIOĞLU, Dr. Gürden GÜR,
Dr. Beyhan DEMİRHAN, Dr. Hasan TELATAR, Dr. Mehmet HABERAL

Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları, Patoloji ve Genel Cerrahi Anabilim Dalları, Ankara

ÖZET: Bu çalışma *Helicobacter pylori* (Hp) nin renal transplantasyonlu hastalarda görülen üst gastrointestinal rahatsızlıklardaki rolü ve bu mikroorganizmanın bu grup hastalardaki prevalansını araştırmak amacı ile planlandı. Rastgele seçilen 54 renal transplantasyonlu hasta ösofagogastroduodenoskopik (ÖGD) olarak incelendi ve Hp varlığını hızlı üreaz testi ve histopatolojik olarak saptamak amacı ile antrum ve duodenumdan rastgele biyopsiler alındı. Hastaların 35 inde gastrit, 7 sinde duodenit, 2 sinde ösofajit, ve 2 sinde duodenal ülser saptandı. Hastaların 17 sinin ÖGD incelemesi normal olarak sonuçlandı. Hastaların 38 inde (%70.3) Hp pozitif bulundu. *Helicobacter pylori* varlığı ile antral gastrit mevcudiyeti arasında kuvvetli bir ilişki saptanırken, hastaların semptomatik olup olmamaları ile Hp pozitifliği arasında bir ilişki bulunmadı.

Anahtar kelimeler: Renal transplantasyon, helicobacter pylori

SUMMARY: The aim of the present study was to assess the role of *Helicobacter pylori* (Hp) in upper GI disorders in patients with renal transplantation, and to determine the prevalence of Hp in this group of patients. For this purpose, randomly selected 54 patients with renal transplantation, were examined by esophagogastroduodenoscopy (EGD) and biopsies were taken from the antrum of the stomach and the first part of the duodenum to detect the presence of Hp histopathologically and with rapid urease test methods. Gastritis was identified in 35 patients and duodenitis in 7, esophagitis in 2 and duodenal ulcer in 2 patients. The results of EGD examination of 17 patients were regarded as normal. *Helicobacter pylori* was found in 38 (70.3 %) patients. There was a strong association of Hp positivity with antral gastritis and no relationship was found between the Hp positivity and symptoms.

Key words: Renal transplantation, helicobacter pylori

BÖBREK nakli olan hastalar, transplantasyon sonrası dönemde kullanılan immüno-supressif tedavi nedeni ile pek çok mikrobiyolojik etkene duyarlı hale gelmektedir. Bu grup hastalar sıklıkla dispeptik yakınmalar nedeni ile doktora başvurmakta ve bu hastalarda üst GİS le ilgili gastrit ve peptik ülser gibi hastalıkların sık ortaya çıktığı bilinmektedir. Özellikle transplantasyon sonrası erken dönemde üst GİS'e ait peptik ülser komplikasyonlarının da arttığı bilinmektedir (1).

Son yıllarda gastrit ve peptik ülser hastalığının patogenezinde Hp nin önemli bir etken olduğunun belirlenmesi bu hastalardaki tedavi yaklaşımını önemli ölçüde değiştirmiştir (2,3). Antibiyotik tedavisi ile Hp eradikasyonundan sonra ülser

rekürrensi önemli ölçüde azalmaktadır (4,5). Duodenal ülseri saptanan hastaların %95'inden fazlası, gastrik ülseri olan hastaların da %80'inden çoğu bu bakteri ile infektidir (6).

Bu çalışma ile son yıllarda gastrit ve peptik ülser patogenezindeki önemi anlaşılan Hp'nin, böbrek transplantlı hastalarda görülen üst GİS yakınmalarındaki rolü ve bu grup hastalardaki sıklığının araştırılması planlandı.

GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışmaya renal transplantasyonlu, rastgele seçilen 39'u erkek, 15'i kadın toplam 54 hasta alındı. Yaş ortalamaları 37.7± 10.1 olan hastaların işlem öncesi semptomları, almakta oldukları ilaçlar kaydedildi. Son 5 hafta içinde antibiyotik tedavi

Tablo 1. Hastalara ait bazı demografik bilgiler

	Süre (Ort±SS)	Arahk
Yaş (yıl)	37.7 ± 10.1	16-58
KBY süresi (ay)	71.1 ± 62.2	2-240
HD süresi (ay)	21.8 ± 22.3	1-108
Tx sonu süre (ay)	50.7 ± 39.8	3-168
Cins E/K	39/15	

Tablo 2. Semptomatik ve asemptomatik hastalara ait bazı veriler

	Semptomatik	Asemptomatik	p*
Yaş (yıl)	37.3 ± 10.2	38.1 ± 10.2	p>0.05
KBY süresi (ay)	77.1 ± 66.3	64.1 ± 57.6	p>0.05
Tx sonu süre (ay)	48.6 ± 41	53.2 ± 39.2	p>0.05
HD süresi (ay)	25.3 ± 20.6	17.8 ± 24	p>0.05

*student's t testi

gören ve kronik rejeksiyonu bulunan hastalar çalışma kapsamı dışında tutuldu. Özofagogastroduodenoskopik (ÖGD) inceleme öncesinde hastalara işlem ve çalışma amacı hakkında bilgi verilerek izinleri alındı. ÖGD öncesi topikal faringeal anestezi sağlanması amacı ile 10 mg/puf Xylocain kullanıldı. Tüm ÖGDler Olympus GIFQ 230 videoendoskopik sistemle gerçekleştirildi. Her hastada ÖGD uygulanmadan evvel endoskoplar otomatik dezenfeksiyon cihazı (Auto-disinfector 3, Olympus, Keymed; Japan.) ile dezenfekte edilerek, her hasta için ayrı steril biyopsi forsepsleri kullanıldı. İşlem sırasında üst GIS duodenum'un ikinci kıtasına kadar incelendi. Antrumdan ve duodenumdan Hp varlığını ve muhtemel histopatolojik değişikliklerin mevcudiyetini araştırmak amacı ile rastgele biyopsiler alındı. Biyopsi örneklerinin bir kısmı histopatolojik inceleme için ayrılırken bir diğer örnek hızlı üreaz testi için kullanıldı (7). Ayrıca işlem sırasında saptanan normal dışı lezyonlardan da gerekli görüldüğünde uygun yöntemlerle örnekler alındı. Hastalara ait bazı demografik veriler Tablo 1'de gösterilmiştir.

testi kullanıldı. P değerinin 0.05 ten küçük olması istatistiksel olarak anlamlılık sınırı olarak kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmaya alınan hastalar üst GIS ile ilgili yakınmalarına göre semptomatik ve asemptomatik olmak üzere iki gruba ayrıldı. Her iki grupta yer alan hastalar arasında yaş, kronik böbrek yetmezliği (KBY) süresi, hemodiyalizde geçen tedavi süreleri, transplantasyon sonrası süreler, böbrek fonksiyonları ve kullanılan immünosupressif tedavi içerikleri bakımından istatistiksel olarak anlam taşıyan fark yoktu (Tablo 2). Her iki grupta saptanan endoskopik ve histolojik bulgular Tablo 3'de yer almaktadır. İlginç olarak semptomatik grupta yer alan hastaların % 65'inde histolojik ya da endoskopik olarak patoloji saptanırken, asemptomatik grupta bu oran %72 olarak belirlendi. Ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. Renal transplantasyonlu toplam 54 hastanın 17'sinde (%32) üst GI sistemle ilgili patolojik bulgu saptanmadı. Semptomatik grupta yer alan 29 hastadan 1'inde ösofajit ve gastrit birlikte, 12 hastada tek başına gastrit (%41), 4 hastada duodenit ve gastrit birlikte, 2 hastada ise du-

Verilerin istatistiksel değerlendirilmesinde Student's t testi ve gerekli olduğunda bağımsız iki grup oranlarının karşılaştırılması testi ile Kikare

Tablo 3. Semptomatik ve asemptomatik hastalarda endoskopik ve histolojik bulgular

Bulgu	Semptomatik (n= 29) Sayı %	Asemptomatik (n= 25) Sayı %	Toplam (n= 54)
Ösofajit+gastrit	1(3.4)	1(4)	2
Gastrit	12(41)	14(56)	26
Duodenit+Gastrit	4(13)	1(4)	5
Duodenit	-	2(8)	2
Duodenal ülser+gastrit	2(6.9)	-	2
Toplam	19(65)	18(72)	37(68)
Normal	10(35)	7(28)	17(32)

Tablo 4. Renal transplantlı hastalarda Hp prevalans ve dağılımı

	Hp (+) hasta sayısı		Toplam (n= 54)
	Semptomatik (n= 29)	Aseptomatik (n= 25)	
Hızlı üreaz testi	21	16	37
Mide histolojisi	17	15	32
Toplam (Her iki yöntemle)	21(%72.5)	17(%68)	38(%70.3)

odenal ülser ve gastrit birlikte (%6.9) saptandı. Aseptomatik grupta ise 1 hastada ösofajit ve gastrit birlikte, 14 hastada yalnızca gastrit (%56), 2 hastada tek başına duodenit saptandı. Aseptomatik hastalarda duodenal ülserle rastlanılmadı (Tablo 3).

Çalışmaya alınan 54 hastanın 38'inde (%70) *Helicobacter pylori* mikroorganizması saptandı (histoloji ve hızlı üreaz testi birlikte). Semptomatik grupta Hp sıklığı daha fazla olmasına rağmen (%68'e karşılık %72), bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (Tablo 4). *Helicobacter pylori* pozitif hastalarda mikroorganizma antrumdan alınan örneklerde saptanırken, duodenal örneklerde mikroorganizmaya rastlanılmadı. Hp varlığı hastaların 37'sinde (%68) hızlı üreaz testi ile saptanırken, 32 hastada histolojik olarak tespit edildi. Toplam 54 hastanın 6'sında yalnız başına hızlı üreaz testi, 1'inde yalnız başına histolojik yöntem ile Hp(+) bulundu. Üreaz testi pozitif olan hastalarda, histolojinin negatif olması Hp'nin mide içersindeki yama tarzı dağılım göstermesine bağlandı (8).

Helicobacter pylori ile üst GIS patolojisi arasındaki ilişki Tablo 5'te gösterilmektedir. Hp(+) olan hastaların (n= 38) 35'inde gastrit (%89.5) saptanırken, Hp(-) hastaların ancak %6.2 sinde gastrit

tespit edildi. Bu da Hp ile gastrit arasında kuvvetli bir ilişki olduğunu göstermektedir.

Hastalar sigara içip, içmemelerine göre gruplandırıldığında, bu iki grupta yer alan hastaların yaş, KBY süresi, hemodiyaliz süresi, transplant sonrası süre ortalamaları arasında fark olmadığı görüldü (Tablo 5). Sigara içen grupta Hp %83, sigara içmeyen grupta ise %64 oranında pozitif saptandı. Sigara içen hastaların %77.7'si semptomatik iken diğer grupta yer alan hastaların ancak %41'inin mide yakınması mevcuttu. İki grup arasındaki bu fark istatistiksel olarak da önemli bulundu ($z=1.49$, $p=0.006$).

TARTIŞMA ve SONUÇ

Son yıllarda organ transplantasyonlarında sağlanan başarının en önemli nedeni, kuşkusuz immünolojik mekanizmalar ve immünolojik patofizyolojinin daha iyi anlaşılması, ve buna paralel olarak tıbbın kullanımına sunulan yeni kuşak immüno-supresif ilaçlardır. İmmüno-supresif ilaç kullanımı beraberinde bazı istenmeyen komplikasyonlarda neden olmaktadır. Örneğin immün sistemi baskılanmış hastalarda malign hastalıkların ortaya çıkış sıklığı normal popülasyona göre 3 kat artmıştır. Bunların arasında kütanöz kanserler 28 kat daha fazla görülürken, non-Hodgkin lenfomalarında 28-58 kat artış görülmektedir. Bu türdeki lenfomaların büyük çoğunluğu B tipi lenfomalar olup, lokalizasyon bakımından beyin ve sindirim sistemi sıklıkla etkilenmektedir (9). İmmüno-supresif ilaçları kullanmakta olan hastalarda ciddi viral ve bakteriyel infeksiyonlar da sık ortaya çıkmaktadır. İnfeksiyon tipi immünyetmezliğin tipine bağlı olmakla birlikte bu hastalarda kulak burun boğaz infeksiyonları, bronkopulmoner infeksiyonlar ve sindirim sistemindeki bakteriyel infeksiyonlar ve protozoal infeksiyonlar sık görülmektedir. Hücrel immünite yetersizliğinde ise

Tablo 5. *Helicobacter pylori* ile üst GIS patoloji ilişkisi

Tam	HP(+) (n= 38)	HP(-) (n= 16)	Toplam (n= 54)
Ösofajit	2	-	2
Gastrit	34	1	35*
Duodenit	6	1	7
Duodenal ülser	2	-	2
Normal	3	14	17

p* < 0.001 (Kikare testi)

Tablo 6. Böbrek nakli olan hastalarda sigara kullanımı ve Hp ile gastrointestinal patoloji ilişkisi

	Sigara (+), n= 18	Sigara (-), n= 36	P
Yaş (yıl)	35.7 ± 8.2	38.6 ± 10.9	p>0.05
KBY süresi (ay)	67.7 ± 55.3	72.7 ± 60.1	p>0.05
HD süresi (ay)	21.1 ± 17.2	22.2 ± 24.7	p>0.05
Tx sonu süre (ay)	44.4 ± 38.1	53.8 ± 40.8	p>0.05
HP(+) %	83	64	z= 1.44, p>0.05
Duodenal ülser	2	-	-
Gastrit	14	24	-
Duodenit	3	4	-
Semptom (+)	14(%77.7)	15(%41.6)	z= 2.49, p<0.05
Ösofajit	-	2	-

daha çok tüberküloz, fungal infeksiyonlar ön plana çıkmaktadır.

Devamlı immün supresif ilaç kullanmak durumunda olan, böbrek nakilli hastalarda sık rastladığımız üst GİS yakınmalarında, son yıllarda gastrit ve peptik ülser hastalığında önemli rolü olan Hp'nin ne ölçüde katkısı olmaktadır? Bu çalışmada yer alan renal transplantasyonlu hastalarda Hp prevalansı %70 olarak saptanmıştır. Bu oran batı toplumlarında 60 yaş üstü popülasyonda saptanan %50 sıklığındaki Hp prevalansından oldukça yüksektir (10). Buna karşılık İngiltere'de hemodiyaliz hastalarında Hp sıklığı %34 iken, aynı çalışmada renal transplantlı hastalarda Hp sıklığının %29 olduğu bildirilmektedir (11). Bu rakam nerede ise bizim çalışmamızda elde edilen oranın yarısından azdır. Bunun nedeni ülkemizde genel popülasyonda Hp infeksiyon prevalansının batı toplumlarından daha yüksek olmasıdır (12). Hastalarımızdan Hp(+) olan grupta antral gastrit sıklığının Hp (-) olan gruba göre daha yüksek olması Hp ile gastrit arasında kuvvetli bir ilişkinin varlığını göstermektedir. Bu ilişki normal popülasyonda da görülmektedir.

Hastalar sigara içip içmemelerine göre sınıflandırıldığında, sigara içen grupta Hp kolonizasyonu içmeyenlere göre daha fazla saptanmıştır (sırası ile

%83 ve %64) (Tablo 6). Ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Literatürde Hp ve sigara içme arasında çelişkili raporlar mevcuttur. Bir grup araştırma Hp infeksiyonu ile sigara içimi arasında ilişki bulurken (13, 14), diğer bazı çalışmalar sigara içiminin Hp kolonizasyonunu etkilemediğini rapor etmektedir (15,16). Bizim çalışmamızda sigara içen grupta semptomatik hasta yüzdesi 77.7 iken sigara kullanmayan hastalarda bu oran %41 civarındadır (p<0.05). Bu seride saptanan 2 duodenal ülserli hastanında sigara içen grupta yer alması ve bu iki hastada da Hp'nin pozitif oluşu dikkat çekicidir. Bilindiği gibi sigara kullanımı mukosal prostaglandin sentezini azaltmakta ve peptik ülserasyona zemin hazırlamaktadır (17,18).

Bu çalışmada Helicobacter pylorinin renal transplantasyonlu hastalarda oldukça sık olarak bulunduğu, ancak bu hasta grubunda gastrointestinal semptom olup olmaması ile Hp varlığının ilişkili olmadığı ortaya konuldu. İmmüsupresif hastalarda Hp'nin uzun dönemdeki etkilerinin araştırılması ve bu mikroorganizmaya yönelik olarak organ nakli operasyonlarından evvel uygulanacak tanı ve tedavi prensiplerinin açıklığa kavuşturulması amacı ile daha fazla hasta sayısı ile, uzun süreli ve kontrollü çalışmaların yapılması gerekmektedir.

KAYNAKLAR

1. Libertino JA, Zinman L, Dowd JB. Gastrointestinal complications related to human renal homotransplantation. *Surg Clin North Am* 1971; 51:733.
2. Peterson WL. Helicobacter Pylori and peptic ulcer disease. *N Engl J Med* 1991; 324:1043-48.
3. Graham DY. Treatment of peptic ulcers caused by Helicobacter Pylori. *N Engl J Med* 1993; 328:349-350.
4. Hentschel E, Brandstatter G, Dragosics B, et al. Effect of ranitidine and amoxicillin plus metronidazole on the eradication of Helicobacter pylori and the recurrence of duodenal ulcer. *N Engl J Med* 1993; 328:308-312.
5. Graham DY, Lew GM, Klein PD, et al. Effect of treatment of Helicobacter pylori infection on the long-term recurrence of gastric or duodenal ulcer: a randomized, controlled study. *Ann Intern Med* 1992; 116:705-708.
6. Graham DY. Helicobacter pylori: Its epidemiology and its role in duodenal ulcer disease. *J Gastroenterol Hepatol* 1991; 6:105-113.
7. Marshal BJ et al. Rapid urease test in the management of campylobacter pyloridis. *Am J Gastroenterol* 1987; 82:200.
8. Genta RM, Graham DY. Comparison of biopsy sites for the histopathologic diagnosis of Helicobacter pylori. a topographic study of H. Pylori density and distribution. *Gastrointest Endosc* 1994; 40:342-345.
9. Boitard C, Bach JF. Long-term complications of conventional immunosuppressive treatment. *Adv Nephrol* 1989; 18:335-354.
10. Marshal BJ. Helicobacter pylori. *Am J Gastroenterol* 1994; 89: 116-27.
11. Davenport A, Shallcross TM, Crabtree JE, Davison AM, Will EJ, Heatley RV. Prevalence of Helicobacter pylori in patients with end-stage renal failure and renal transplant recipients. *Nephron* 1991; 59:597-601.
12. Özden A, Dumlu Ş, Dönderici Ö, Çetinkaya H, Soylu K, Özkan H, Balcı M, Sarıoğlu M, Uzunalımoğlu Ö. Helicobacter pylori infeksiyonunun ülkemizde seroepidemiolojisi. *Gastroenteroloji* 1992; 3:664-668.
13. Bateson MC. Cigarette smoking and Helicobacter pylori infection. *Postgrad Med J* 1993; 69:41-44.
14. Endoh K, Leung FW. Effects of smoking and nicotine on gastric mucosa: a review of clinical and experimental evidence. *Gastroenterology* 1994; 107:864-878.
15. The Eurogast Study Group. Epidemiology of, and risk factors for, Helicobacter pylori infection among 3194 asymptomatic subjects in 17 populations. *Gut* 1993; 34:1672-76.
16. Lindell G, Hesselvik M, Schalen C, Wikander M, Graffner H. Helicobacter pylori, smoking and gastroduodenitis. *Digestion* 1991; 49:192-197.
17. Hudson N, Hawthorne AB, Cole At, Jones PD, Hawkey CJ. Mechanisms of gastric and duodenal damage and protection. *Hepatogastroenterology* 1992; 39 (suppl): 1:31-36.
18. Cryer B, Lee E, Feldman M. Factors influencing gastroduodenal mucosal prostaglandin concentrations: roles of smoking and aging. *Ann Intern Med* 1992; 15: 116:636-640.

Helikobakter pilori eradikasyonunda omeprazol+klaritromisin tedavisinin etkinliği

The effectiveness of omeprazole + clarithromycin therapy on Helicobacter pylori eradication

Dr. Ahmet TEZEL, Dr. Yasemin KOŞAR, Dr. M. Emin CANER, Dr. Hülya ÖVER, Dr. Ülkü DAĞLI, Dr. Azmi SERİN, Dr. Mehmet KARAHAN

Türkiye Yüksek İhtisas Hastanesi Gastroenteroloji Kliniği, Ankara

ÖZET: Gastrik ve duodenal patolojilerde Helikobakter pilori'nin etyopatogenezdaki rolü tartışmasız kabul edilmektedir. Helikobakter pilori infeksiyonunun tedavisi amacıyla çeşitli tedavi protokolleri oluşturulmasına rağmen nüks önemli ölçüde görülmektedir. Çalışmamızda yeni bir makrolid grubu antibiotiklerden olan Klaritromisin ile proton pompa inhibitörü olan Omeprazol kombinasyonun Hp infeksiyonunda etkinliği araştırıldı. 15 gün süre ile 1000 mg klaritromisin ve 40 mg omeprazol, daha sonra 15 gün süre ile tek başına 20 mg omeprazol kullanıldı. Hp supresyon oranımızı %69, eradikasyon oranımızı ise %53 olarak saptadık. Sonuç olarak, bu kombinasyonun Hp endikasyonunda kullanılan diğer kombinasyonlara üstünlüğü saptanmamıştır; ek olarak pahalılığı önemli bir dezavantajdır.

Anahtar kelimeler: **H. pilori, klaritromisin, omeprazol**

SUMMARY: The role of Helicobacter pylori (Hp) in the etiopathogenesis for gastric and duodenal pathologies is unquestionably accepted. Although various therapy protocols have been formed to cure Hp infection, relaps is widely seen. In this study, we tried a new regimen consisting of a macrolid group antibiotic, clarithromycin, and the proton pump inhibitor omeprazol. 1000 mg clarithromycin and 40 mg omeprazole for 15 days and then 20 omeprazole alone for another fifteen days were used. The Hp supression rate was 69% and eradication rate was 53%. In conclusion, this combination treatment for the eradication of Hp infection was not associated with enhanced eradication rate when compared to previously reported data on other treatment combinations. In addition, high cost is an important disadvantage of this combination.

Key words: **H. pylori, clarithromycin, omeprazole**

GRAM negatif, sipiral, flagellatlara sahip ve mikroaerofilik bir bakteri olan Helikobakter pilori (Hp) ilk kez 1982 yılında gastrik biyopsi materyelinde saptanmış, günümüze değin Hp üzerine ilgi giderek yoğunlaşmıştır (1). Hp'nin gastrik ve duodenal patolojiler üzerindeki rolü geniş ölçüde kabul edilmektedir. Hp başta B tipi kronik gastritler olmak üzere, peptik ülser hastalığı ve gastrik kanserde etyolojik ajan olarak kabul edilmektedir (2-7). Hp peptik ülsere bağlı tekrar kanamalarda azalma saptanmıştır (11,12).

Bu bulgular Hp eradikasyonuna yönelik değişik tedavi şemalarının denenmesini gündeme getirmiş, ikili ve üçlü tedavi modelleri denenmiştir. Bizde çalışmamızda makrolid grubu bir antibiotik olan klaritromisin ve proton pompa inhibitörü

olan omeprazol kombine tedavisinin Hp eradikasyonunda etkinliğini araştırdık.

GEREÇ ve YÖNTEM

T.Y.İ.H. Gastroenteroloji Kliniği endoskopi laboratuvarına Şubat 1995-Ağustos 1995 tarihleri arasında başvuran, endoskopik biyopside Hp saptanan ve üreaz pozitif olgular randomize olarak çalışmaya alındı. Hastalara işlem, tedavi protokolu ve kontroller hakkında bilgi verildi ve sözlü onayları alındı.

Üst gastrointestinal sistem (GİS) endoskopisi Olympus GIF XQ 20 endoskop ile yapıldı. Endoskoplar ve biyopsi forsepsleri her hastadan önce %2'lik gluteraldehit ile dezenfekte edildi. Biyopsiler, standart biyopsi forsepsi kullanılarak pıldan 2 cm uzaklıkta antrumdan 2 adet alındı. Biyopsi parçalarından biri üreaz test ortamına, diğeri PBS (phosphat, buffer, salin) içeren trans-

Tablo 1. Hastalara ait özellikler

Toplam hasta sayısı	78
cins	
kadın	33
erkek	45
ortalama yaş	41.8 (range 16-84)
endoskopik bulgu	
gastritis	51 (%65)
duodenal ülser	18 (%24)
bulbitis	8 (%10)
gastrik ülser	8 (%01)

port tüpüne konarak mikrobiyoloji laboratuvarına iletildi. Direkt mikroskopik muayene için gönderilen materyelden smear hazırlanıp, Giemsa ile boyanıp spiral bakteri arandı. Üreaz enzimi ise hızlı üreaz testi (CLO-test) ile araştırıldı. İşlemi, hastaların klinik ve endoskopik bulgularından habersiz bir mikrobiyolog uyguladı. Üreaz pozitifliği ve mikroskopide Hp varlığının birlikteliğinde Hp pozitif olarak kabul edildi. Tek başına üreaz pozitifliği Hp pozitifliği için kabul edilmedi.

Son 15 gün içinde antibiotik, bizmut bileşikleri, H2 reseptör antagonist, proton pompa inhibitörü ya da ülser tedavisi alan hastalar çalışmaya alınmadı.

Hastalara 15 gün süre ile günlük 1 gr klaritromisin ve 40 mg omeprazol, daha sonra 15 gün 20 mg omeprazol verilerek tedavi 30 güne tamamlandı. Tedavi bitiminde ve tedaviden 4 ay sonra hastalara endoskopi yapıldı, biyopsiler alınarak üreaz ve direkt mikroskopi ile Hp arandı. Tedavi bitiminden 1 ay sonraki Hp negatifliği supresyon, tedaviden dört ay sonraki Hp negatifliği ise eradikasyon olarak değerlendirildi.

SONUÇLAR

Çalışmaya 78 hasta alınmıştır. 33'ü kadın, 45'i erkek olup ortalama yaş 41.8'dir (range 16-84). 78 hastanın endoskopisinde; 51'inde (%65) gastritis, 18'inde (%24) duodenal ülser, 8'inde (%10) bulbitis, birinde (%0.1) gastrik ülser saptandı (Tablo 1).

Çalışmaya alınan 78 hastanın 49'u tedavi bitiminde kontrole geldi. Bu hastaların 34'ünde tedavi sonrası direkt mikroskopi ile Hp ve üreaz negatif olarak bulundu. Hp supresyon oranımız %69 olarak bulundu.

Hastalarımızın 39'u 4. aydaki kontrole geldi. Bu

hastaların 21'inde direkt mikroskopi ile Hp ve üreaz testi negatifti. Hp eradikasyon oranımız %53 olarak bulundu.

TARTIŞMA

Hp eradikasyonu ile gastritislerde ve duodenal ülser tekrarlamasında tam bir kür elde edilebilmektedir. Bu nedenle Hp eradikasyonuna yönelik değişik tedavi rejimleri oluşturulmuştur.

Üçlü tedavi rejimlerinin ana bileşikleri bizmut tuzları, metranidazol, tetrasiklin veya amoksisilindir. Ancak gelişmekte olan ülkelerde yoğun ölçüde başka amaçlarla kullanılan metranidazola karşı oluşmuş direnç, üçlü tedavide kullanılan günlük ilaç sayısının yaklaşık 15 tablet gibi çok fazla ve 12-15 gün süre ile kullanılması, %25-35 arasında ishal şeklinde yan etkilerinin olması nedeniyle hastaların tedaviye uyumları güçleşmektedir (13,14).

Omeprazol, irreversibl güçlü bir asit pompa inhibitörüdür. Bu etkinliği özellikle 40 mg günlük dozda belirgin olarak ortaya çıkmaktadır. Tek başına omeprazol kullanan hastalarda omeprazol'un Hp'yi suprese ettiği gösterilmiştir (14). Hastalarda antral biyopsi örneklerinde Hp kolonizasyonu izlenmemiştir. Ancak bu etki geçicidir ve tedavinin kesilmesi ile antral biyopsi örneklerinde Hp'nin yeniden kolonizasyonu saptanmıştır (14). Ayrıca ortam pH'sının alkalen tarafa dönmesi ile gastrik mukozada fekal mikroorganizmalar kolonize olarak Hp üzerine olumsuz etki yapabilirler, ya da sürekli alkalen ortam, Hp'den aşırı üreaz salınımına neden olup, hiperamonyemi oluşturabilir ve bu ortam bakterinin kendisi için toksik olabilir, ya da asidik ortamda denatüre olan immunglobulinler, alkalen ortamda Hp'e yönelik ko-nağın immun cevabını arttırır (14). Omeprazol tarafından intragastrik pH'nın arttırılması, bazı antibiotiklerin gastrik mukozaya penetrasyonunu kolaylaştırarak, Hp için MIC değerini düşürerek, antibakteriyel etkinliklerini arttırır (15,16).

Klaritromisin, eritromisin ile hemen aynı antimikrobiyal spektruma sahip, ancak daha fazla aside dirençli, daha az gastrointestinal yan etkileri olan makrolid grubu yeni bir antibiyotiktir. Bakterilerin RNA sentezini inhibe ederek etki yapmaktadır (14). Yarı ömrü daha uzun olup 8 saattir. Hp'ye karşı in vitro aktivitesi tamdır ve MIC 90 değeri 0.03 µg/ml gibi çok düşük bir değerdir (15).

Peterson ve arkadaşları 1993 yılında yaptıkları bir çalışmada; sadece klaritromisini değişik dozlarda kullanmışlar ve Hp eradikasyonundaki etkinliğini araştırmışlardır. 1000 mg/gün (iki kez 500 mg) ile %15, 2000 mg/gün (iki kez 1000 mg) ile %36, 2000 mg/gün (dört kez 500 mg) ile %54 oranında Hp'yi eradike ettiklerini bildirmişlerdir. Ancak tedavi öncesi yapılan incelemelerde %12 oranında, tedavi esnasında ise %21 hastada klaritromisin'e karşı direnç saptanmıştır (17).

Tek antimikrobiyal ajan içeren tedavilerde Peterson ve arkadaşlarının 4x500 mg/gün klaritromisin dozu ile elde ettikleri %54 oranı göreceli olarak günümüze değin elde edilen en yüksek değerdir. Ancak gerek tedavi öncesi, gerekse tedavi süresince klaritromisin'e karşı gelişen direnç nedeniyle tek başına kullanımı önerilmemektedir.

Yukarıdaki bulgulardan yola çıkarak omeprazol+klaritromisin kombinasyonu ilk kez Logan ve arkadaşları; 1500 mg/gün klaritromisin ve 40 mg omeprazol iki hafta süre ile uygulamışlar ve %78 oranında Hp'yi eradike ettiklerini bildirmişlerdir (15). Schaufelberger ise aynı süre ve dozda omeprazol ve klaritromisin ile %55 oranında Hp'yi eradikasyonu bildirmiştir (18). Gürbüz ve arkadaşlarının 1000 mg/gün klaritromisin ve 40 mg omeprazol ile yaptıkları çalışmada %58 oranında Hp eradikasyonu bildirilmiştir.

Çalışmamızda ilk 15 gün 1000 mg klaritromisin ve 40 mg omeprazol, daha sonra 15 gün süre ile tek başına 20 omeprazol kullanılmış olup tedavi bitiminde H.P supresyonuna bakılmış %69 bulunmuş. 4. ayda yapılan kontrollerde ise %53 oranında Hp negatif bulunmuş bu değer eradikasyon oranı olarak kabul edilmiştir. Eradikasyon oranları Logan ve arkadaşlarının yaptığı çalışma hariçinde, diğer çalışmalarda elde edilen değerlere uygundur. Tedavi öncesi ve tedavi esnasında antibiyotik direnç testleri yapılamadığı için eradikasyonda başarısız kaldığımız hastalar hakkında yorum yapamıyoruz. Ancak başlangıçta klaritro-

misin'e yönelik direncin eradikasyon oranlarımızdaki düşüklüğe neden olabileceğini düşünürüz.

Antibiyotik direnç testi yapamadığımız için, Hp'yi supresyona uğratamadığımız hastalara, klaritromisin'e dirençli olabileceklerini düşünerek ilacın dozunu arttırmadık. Klaritromisin'e yönelik direnç, bu yeni antibiyotığın daha yaygın kullanımıyla gelecekte korkarız ki artacak, Hp tedavisini olumsuz etkiliyecektir.

Hp eradikasyonunda ikili tedavi rejimlerinden en popüler olan omeprazol ve amoksisilin kombinasyonunun kullanımı sonucu %52 ile 80 arasında eradikasyon sağlandığı bildirilmiştir (13,19,20). Bu iki tedavi şemasını tedavinin günlük maliyeti açısından incelediğimizde; omeprazol, klaritromisin kombinasyonu yaklaşık olarak 422.500 TL, omeprazol ve amoksisilin kombinasyonunda ise yaklaşık 54000 TL (Mart 1996 tarihinde geçerli olmak üzere) tutmaktadır. Bu her iki kombinasyon arasında neredeyse yaklaşık dokuz katlık bir gider yükü oluşturmaktadır.

Klaritromisin tedavisi esnasında hastalarda görülen major yan etki ağızda metalik tat hissidir. Hastalarımızdan 6'sı (%7) ağızda hoş olmayan bir tat hissinden yakındılar. 2 hastamız (%2.5) deri döküntüleri ile tedaviyi yarıda kestiler ve ilaç bırakınca döküntüler kendiliğinden düzeldi. Sonuç olarak; omeprazol, klaritromisin kombinasyon tedavisi Hp tedavisinde %69 supresyon ve %53'lük bir eradikasyon başarısı getirmiştir. Literatürden elde ettiğimiz bilgiler ışığında omeprazol-amoksisilin kombine tedavisi ile hastalara uyguladığımız omeprazol-klaritromisin kombinasyonun eradikasyon oranları birbirine yakın olarak bulunmuştur. Ancak tedavi giderleri açısından bakıldığında omeprazol, klaritromisin ikili kombinasyonunun hasta ve ülke ekonomisine yük getireceği ortadadır. Bu nedenle bu tedavi şemasının, konvansiyonel kombinasyon tedavisine dirençli olgularda, tercihen de antibiogramı sonucu ile etkinliği görüldükten sonra, uygulanmasında yarar var.

KAYNAKLAR

1. Lee A. The microbiology and epidemiology of Helicobacter pylori infection. Scan J Gastroenterol 1994; 29(suppl) 201:2-6.
2. Solcia E, Villiani E, Fiocca R et al. Effects of eradication of Helicobacter pylori an gastritis in duodenal ulcer patients. Scan J Gastroenterol 1994; 29(suppl) 201:28-34.
3. O'Connor HJ. The role of Helicobacter pylori in peptic ulcer disease. Scand J Gastroenterol 1994; 29 (suppl) 201:11-15.
4. Sippones P. Gastric cancer-A long term consequence of Helicobacter pylori infection. Scand J Gastroenterol 1994; 21 suppl: 210:24-27.
5. Craanes ME, Blok P, Dekker W, et al. Helicobacter pylori and early gastric cancer. Gut 1994; 35: 1372-74.
6. Peteron WC. Helicobacter pylori and peptic ulcer disease. New Eng J Med 1991; 324: 15:1043-48.
7. Graham DY, Go MF. Helicobacter pylori. Current status. Gastroenterology 1993; 105:279-282.

8. Marshall BJ, Goodwin CS, Warren JR, et al. Prospective double-blind trial of duodenal ulcer relapse after eradication *Campylobacter pylori*. *Lancet* 1988; 11:1437-41.
9. Raws EA, Tytgat GN. Cure of duodenal ulcer associated with eradication of *Helicobacter pylori*. *Lancet* 1990; 335: 1233-35.
10. Hentschel E, Brandstatter G, Drogosics B, et al. Effect of ranitidine and amoxicillin plus metronidazole on the recurrences of duodenal ulcer. *N Eng J Med* 1993; 328:308-312.
11. Jaspersen D, Koerner T, Schorr W, et al. *Helicobacter pylori* eradication reduces the rate of bleeding in ulcer hemorrhage. *Gastrointes Endosc* 1995; 41:5-7.
12. Rokkas T, Karameris A, Maurogeorgis A, et al. Eradication of *Helicobacter pylori* reduces the possibility of rebleeding in peptic ulcer disease. *Gastrointes Endosc* 1995; 41:1-5.
13. Marshall BJ. *Helicobacter pylori*. *Am J Gastroenterol* 1994; 89:116-128.
14. Axon ATR. The role of acid inhibition in the treatment of *Helicobacter pylori* infection. *Scand J Gastroenterol* 1994; 29 (suppl) 201:16-23.
15. Logan RPH, Gummert PA, Schaufelberger HD, et al. Eradication of *Helicobacter pylori* with claritromycin and omeprazole. *Gut* 1994; 35:323-326.
16. Gürbüz AK, Gülşen M, Mas R ve ark. *Helikobakter pilori* eradikasyonunda klaritromisin omeprazol kombinasyonu. *Gastroenteroloji* 1994; 5:60-63.
17. Peterson W, Graham DY, Marshall B. et al. Claritromycin as monotherapy for eradication of *Helicobacter pylori*; A randomized, double blind trial. *Am J Gastroenterol* 1993; 88:1860-64.
18. Schaufelberger H, Logan RPH, Misiewicz JJ. et al. The Dose and frequency of omeprazole are important in treating *Helicobacter pylori* with dual therapy (abstract). *Gastroenterology* 1993; 104(4):186.
19. Borady TJ. Possibilities for *Helicobacter pylori* suppression, eradication. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1992; 4(supp 2):37-40.
20. Sarıtaş Ü, Tezel A, Karahan M. ve ark. *Helikobakter pilori* eradikasyonunda omeprazol amoksisilin tedavisinin etkinliği. *Gastroenteroloji* 1993; 4:637-639.

The role of ultrasonography in the diagnosis of ulcerative colitis

Ülserative kolitisin tanısında ultrasonografinin rolü

Dr. Ülkü DAĞLI¹, Dr. Ahmet TEZEL¹, Dr. Sedat BOYACIOĞLU², Dr. Çağlar BAYSAL¹,
Dr. Aysel ÜLKER¹, Dr. Gülay TEMUÇİN¹

Türkiye Yüksek İhtisas Hastanesi Gastroenteroloji¹ Kliniği ve Başkent Üniversitesi Gastroenteroloji² Anabilim Dalı, Ankara

ÖZET: Ülseratif kolitte abdominal ultrasonografinin rolünü araştırmak amacıyla 57 ülseratif kolitli hastada (26'sı aktif, 31'i inaktif) abdominal ultrasonografi yapılarak kolonoskopi bulguları ile karşılaştırıldı. Hastalardan 30'u kadın, 27'si erkekti. Ortalama yaş 39 yıldır (16-68 yıl). Ortalama hastalık süresi 45,9 aydır (1-240 ay). Ultrasonografik olarak maksimum duvar kalınlığı, haustrasyon kaybı ve lokalizasyon araştırıldı.

Ultrasonografinin duvar kalınlığını saptamadaki sensitivitesi %88, spesifitesi %77, haustrasyon kaybını göstermede ise bu oranlar sırasıyla %85 ve %39 bulundu. Genel tanılmal doğruluk oranları ise sırasıyla %83 ve %60'tı. Aktif hastalardaki lokalizasyon %88,5 oranında doğru olarak gösterildi.

Sonuç olarak, ultrasonografinin ülseratif kolitteki duyarlılığı yüksek, ancak spesifitesi düşüktür. Bu yöntemin alternatif bir tanı yöntemi olmadığı, ancak tanıya yardımcı olabileceği kanısına varıldı.

Anahtar kelimeler: **Ülserative kolitis, kolon ultrasound çalışmaları, kolon sonografisi**

BARIUM contrast studies and endoscopy with biopsy have been used as the traditional methods for the diagnosis of Crohn's disease and ulcerative colitis. These conventional studies can only evaluate the superficial changes of the bowel mucosa. On the other hand, ultrasound is a useful and non invasive diagnostic method that enables us to obtain information about the transmural changes of the bowel (1).

Abdominal ultrasound can be helpful in the differential diagnosis of inflammatory bowel disease and other bowel pathologies. Recognition of different ultrasonographic patterns may also determine the type of inflammatory bowel diseases (2,4). In addition, transabdominal ultrasound is commonly used to diagnose complications such as

SUMMARY: In order to assess the role of transabdominal ultrasonography in ulcerative colitis, 57 patients with ulcerative colitis (26 active, 31 inactive) were examined by transabdominal ultrasonography and compared with colonoscopy. Thirty of the patients were female and 27 were male. The average age was 39 years (range:16-68). The average duration was 45,9 months (range:1-240). Maximum wall thickness, haustration loss and localization were investigated. Ultrasonography was found to be 88% sensitive and 77% specific in terms of detecting wall thickness; and 85% sensitive and 39% specific in terms of detecting haustration loss. The overall diagnostic accuracies respectively were 83% and 60%, respectively. The localization was detected correctly in 88,5% of patients with active ulcerative colitis

In conclusion, ultrasonography was found to be highly sensitive but less specific in ulcerative colitis. We think that it should not be used as an alternative diagnostic tool but could assist in diagnosis.

Key words: **Ulcerative colitis, colon ultrasound studies, colonic sonography**

other visceral abnormalities, masses, intraabdominal abscesses and urethral obstruction produced by inflamed bowel segments (5). Ultrasound has also been proposed for the evaluation of disease activity.

The purpose of this study is to analyze and to discuss our experience with ultrasound scanning in the assessment of disease activity and localization in a group of patients with ulcerative colitis.

MATERIALS AND METHODS

57 patients with histologically verified ulcerative colitis (30 female, 27 male) were referred for abdominal examination. Median age of patients was 39 years (range:16-68). Mean disease duration was 45,9 months (range:1-240). The localization of disease was determined by barium enema stud-

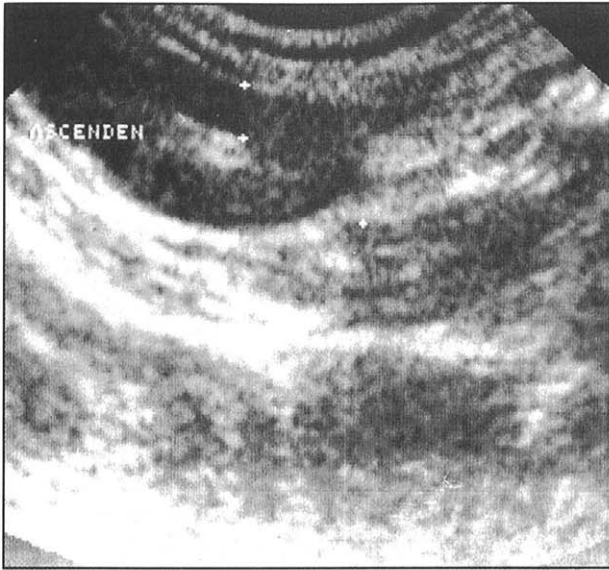


Figure 1. Longitudinal section of an inflamed bowel
w=Thickened intestinal wall, l=Narrowed intestinal lumen

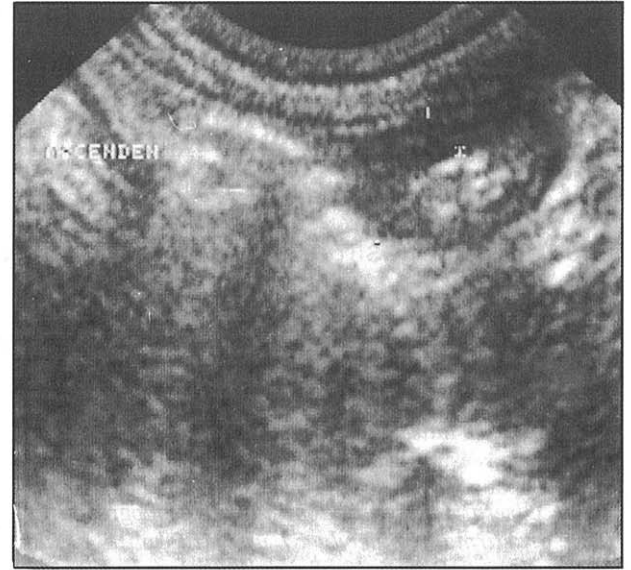


Figure 2. Transversal section of an inflamed bowel segment.
w=Thickened intestinal wall, l=Narrowed intestinal lumen

ies and/or endoscopy. Disease activity was assessed by clinical, laboratory and endoscopic findings. In the same period, ultrasound examinations were performed. All examinations were conducted by the same operator who received no prior information about the patients. The ultrasound apparatus employed was a curved array scanner with a 3,5 MHz (SAL 77A, Toshiba, JAPAN). No special preparations were required. In every patients, the abdomen was systematically scanned in both longitudinal and transverse sections. An intestinal wall thickness of 4 mm or more was considered pathological. In addition to thickness, loss of haustration was determined and the extent of disease was estimated. The ultrasonographic findings were compared with those from barium contrast studies and/or colonoscopic studies to determine the role of ultrasonography in the assessment of disease activity and localization.

RESULTS

According to endoscopic and clinical findings, 26 patients had active, 31 had inactive disease. The

bowel wall thickness of 4 mm or more was observed in 23 of 26 patients in active group. Among the 31 patients with inactive disease, wall thickness was detected in 7 patients (Fig 1,2). Based on these results the sensitivity for determining disease activity by ultrasonographic wall thickness was 88% and the specificity was 77% in ulcerative colitis. When haustration loss was considered, ultrasonography was found to be 85% sensitive and 39% specific in assessing disease activity (Table 1). The localization was detected accurately in 88,5% for active patients.

DISCUSSION

Transabdominal ultrasound is commonly used to diagnose complications in patients with inflammatory bowel disease. Ultrasound has been shown capable of demonstrating abnormality in Crohn's disease, was first described in 1979 by Holt and Samuel (6).

The characteristic ultrasonographic appearance of the normal bowel shows five layers. These layers have been assigned to anatomical structures.

Table 1. Sensivity and specificity of ultrasonography in assessing disease activity.

Lesion	True(+)	True(-)	False(+)	False(+)	Sensitivity	Specificity	ODA*
Wall thickness (>4mm)	23	24	7	3	88	77	82
Haustration loss	22	12	19	4	85	39	60

* Overall diagnostic accuracies

Layers 1 and 2 correspond to the mucosa, layer 3 corresponds to the submucosa, layer 4 to the muscularis propria, and layers 5 to the serosa and subserous fatty tissue. Layer 1,3,5 are echogenic, the other layers are hypoechoic (1,7,8). In ulcerative colitis, the inflammatory infiltrate is in the mucosa and upper submucosa unless there is extensive disease with ulceration. Even though the inflammation is limited to the mucosa and upper submucosa, the bowel wall may be thickened in ulcerative colitis because of submucosal oedema (9,10). Many studies don't support that thickness measurement distinguish between the causes of colitis (9-11). The bowel wall thickening seen in the ultrasonographic image in pseudomembranous, ischemic or infectious colitis can mimic the changes observed in Crohn's disease or especially in ulcerative colitis. In these infective colitis there is typically acute superficial inflammation and ulceration of the mucosa which may form a "slough" (3,12,13). Recent reports in the nomenclature have shown that numerous intestinal pathologies can be demonstrated by ultrasound (14,15).

Our study shows that the thickening of the bowel wall in the ultrasonic B-scan can be used for the

detection of the disease activity and localization. Wall thickness had a strong relationship with disease activity. Furthermore follow-up of the same patients at different times showed that a decrease of wall thickness occurred with the reduction of disease activity. The probability of true-positivity in thickened wall appearance depends on the activity of the disease. The correct diagnosis of localization is especially likely to be missed when ulcerative colitis is inactive. The extent and severity of ulcerative colitis may be made from clinical, endoscopic, histologic and contrast radiologic studies. However, ultrasonography should be preferred because it is less invasive and can be done at any time without preparation. Ultrasound is a quick, non-invasive method capable of detecting activity and localization in measurement of bowel wall thickening in ulcerative colitis. It can be used to reduce the frequency of repeat colonoscopy or barium studies in patients already diagnosed as ulcerative colitis.

In conclusion, abdominal ultrasonography provide useful clues in the assessment of ulcerative colitis. Although it can not replace contrast radiology and endoscopy, it may be of use in reducing the number of diagnostic studies in these patients.

REFERENCES

1. Kimmey MB, Martin RW, Haggitt RC, et al. Histologic correlates of gastrointestinal ultrasound images. *Gastroenterology* 1989; 96:433-441.
2. Dubbins PA. Ultrasound demonstration of bowel wall thickness in inflammatory bowel disease. *Clinical Radiology* 1984; 35:227-231.
3. Khaw KT, Yoeman LJ, Saverymuttu SH, et al. Ultrasonographic patterns in inflammatory bowel disease. *Clinical Radiology* 1991; 43:171-175.
4. Fleischer A, Muhletaler C, James E. Detection of bowel lesions during abdominal and pelvic sonography. *JAMA* 1980; 244:2096-99.
5. Fleischer A, Muhletaler C, James E. Sonographic patterns arising from normal and abnormal bowel. *Radiol Clin North Am* 1980;18:145-160.
6. Hat S, Samuel E. Gray scale ultrasound in Crohn's disease. *Gut* 1979; 20:590-595.
7. Wang KY, Kimmey MB, Hyberg DA, et al. Colorectal neoplasm: Accuracy of US in demonstrating the depth of invasion. *Radiology* 1987; 165:827-829.
8. Aibe T, Fuji T, Okita K, et al. A fundamental study of normal layer structure of the gastrointestinal wall visualized by endoscopic ultrasonography. *Scand J Gastroenterol* 1986; 21:6-11.
9. Rasmussen SN, Riis P. Rectal wall measured by ultrasound in chronic inflammatory disease of the colon. *Scand J Gastroenterol* 1985; 20:109-114.
10. Worricck H, Lutz H, Heyder N, Matek W. Ultrasound findings in Crohn's disease and ulcerative colitis: a prospective study. *J Clin Ultrasound* 1987; 15:153-163.
11. Micheal B, Kimmey MD, Keith Y, et al. Diagnosis of inflammatory bowel disease with ultrasound. An in vitro study. *Invest Radiol* 1990; 25:1085-90.
12. Bolondi L, Ferrentino M, Trevisoni F, et al. Sonographic appearance of pseudomembranous colitis. *J Ultrasound Med* 1985; 4:489-492.
13. Puylear JB, Vermeyden RJ, Vander Werf SDJ, et al. Incidence and sonographic diagnosis of bacterial ileocolitis masquerading as appendicitis. *Lancet* 1989; 2: 89-91.
14. Karayalçın S, Dökmeçi A, Örmeci N, et al. İnce ve kalın barsak tümörlerinde transabdominal ultrasonografinin değeri. *Ankara Tıp Mecmuası* 1988;41:327-340.
15. Bozkurt T, Richter F, Lux G. Ultrasonography as a primary diagnostic tool in patients with inflammatory disease and tumors of the small intestine and large bowel. *J Clin Ultrasound* 1994; 22:85-91.

İntraabdominal tüberküloz olgularımızın klinik özellikleri

Clinical features of our patients with intraabdominal tuberculosis

Dr. A. Remzi DALAY, Dr. Oya UYGUR BAYRAMIÇLI, Dr. Füsün KONUKSAL,
Dr. Nihat AKBAYIR, Dr. Mehmet SÖKMEN, Dr. Oya ÖVÜNÇ

Haydarpaşa Numune Hastanesi Gastroenteroloji Kliniği, İstanbul

ÖZET: Nisan 1994 Haziran 1995 tarihleri arasında kliniğimizde intraabdominal tbc tanısı konan hastaların klinik, radyolojik laboratuvar ve endoskopik özellikleri değerlendirilip literatürdeki verilerle karşılaştırıldı.

Toplam 10 hastanın 6'sı erkek 4 tanesi kadın olup otalama yaşları 35 idi. Hastaların başvuru nedenleri sıklık sırası ile zayıflama, ishal, karın ağrısı, hastalığa bağlı komplikasyonlar, ateş, kusma, asit, plörezi, terleme idi.

Laboratuvar bulguları anemi, sedimentasyon yüksekliği, PPD pozitifliği, transaminaz yüksekliği, alkalin fosfataz yüksekliği, albumin düşüklüğü, transüda asit varlığı, gaitada gizli kan pozitifliği ve lökositoz idi. Hastaların 2 tanesinde asitli peritonit tbc, 7 tanesinde intestinal tbc, 1 tanesinde intestinal ve mediastinal tbc tanısı kondu. Hastaların hiçbirinde bakteriyolojik tanı sağlanamazken 7 hastada histopatolojik olarak 3 hastada da klinik ve tedaviye alınan yanıtla tbc tanısı kondu. Hastalara izoniazid, rifampisin, morfozinamid, etambutol veya streptomisinden oluşan 4'lü tedavi verildi ve ortalama 6 ay süreyle takip edildi.

Anahtar kelimeler: **Tüberküloz, gastrointestinal, klinik, endoskopi, tanı**

GELİŞMEKTE olan ülkelerde tüberküloz (tbc) halen yaygın olarak görülen bir enfeksiyon hastalığı olup gelişmiş olan ülkelerde de atipik mikobakterilere ve özellikle Mycobacterium avium kompleks organizmasına bağlı olarak hızlı bir artış göstermektedir. HIV enfeksiyonunun yaygınlaşması bu tip mikroorganizmalarla oluşan hastalıklara ilginin de artmasına neden olacaktır. Etkin kemoterapiden önce aktif akciğer tbc olan hastalarda sekresyonların yutulmasına bağlı olarak %55-90 oranında gastrointestinal tutulum bulunmaktayken, kemoterapideki ilerlemelerle bu oran %25'lere kadar azalmıştır. Diğer taraftan günümüzde gastrointestinal tbc olgularının

SUMMARY: Clinical, radiological, laboratory, and endoscopic features of patients with intraabdominal tuberculosis between April 1994 and June 1995 were reviewed and compared with data in the literature. Among 10 patients. 6 were men and 4 were women, with a mean age of 35. Their presenting complaints were weight loss, diarrhea, abdominal pain, complications of the disease, fever, vomiting, ascites, pleurisy, and sweating. Laboratory findings included anemia, high ESR, positive tuberculin skin test, high transaminase levels, high alkaline phosphatase level, low albumin level, transudate ascites, positive occult stool blood, and leucocytosis. The final diagnosis was tuberculous peritonitis with ascites in 2 patients, intestinal tuberculosis in 7, and intestinal and mediastinal tuberculosis in 1. Microbiological identification of *M. tuberculosis* was not established in any of the patient. While the diagnosis based on histopathological examination in 7 patients, in the remaining three patients, clinical diagnosis was made and confirmed with response to specific therapy which consisted of isoniazid, rifampicin, morphosinamide, ethambutole/streptomycin. The patients have a follow-up for a mean of 6 months.

Key words: **Tuberculosis, gastrointestinal, clinical, endoscopy, diagnosis**

%50'sinden azında akciğer tutulumu mevcuttur (1). Klinik pulmoner ve ekstrapulomer tbc insidansında belirgin bir artış olduğu ve standart kemoterapiye direncin ortaya çıktığı bildirilmektedir. Primer ilaç rezistansının son 10 yılda %10'dan %23'e yükseldiği saptanmıştır (2). Bu nedenle hastalık yeniden güncelleştirilmiştir. Tüm bu verilerden dolayı intraabdominal tüberkülozun klinik, laboratuvar, ve görüntüleme yöntemleriyle tanısının ve tedavi ile takibinin yeniden gözden geçirilmesi uygun olacaktır.

GEREÇ ve YÖNTEM

Nisan 1994-Haziran 1995 tarihleri arasında Haydarpaşa Numune Hastanesi Gastroenteroloji Kli-

Tablo 1. Intraabdominal tüberkülozlu hastaların başvuru yakınmaları

SEMPTOM	%
Zayıflama	70
İshal	60
Karın ağrısı	50
Komplikasyonlar	40
Ateş	30
Kusma	30
Asit	20
Plörezi	10
Terleme	10
Tesadüfi	10

niğine başvuran ve yapılan tetkikler sonucu intraabdominal tbc tanısı konan 10 hastanın klinik, laboratuvar, radyolojik, endoskopik, histopatolojik özellikleri retrospektif olarak incelendi. Hastaların tedaviye yanıtları ve takip sonuçları değerlendirildi.

Toplam 10 hastanın 6'sı erkek, 4'ü kadındı; ortalama yaşları 35 idi (aralık 15-56). Hastaların yakınmalarının süresi 10 gün ile 10 yıl arasında değişmekteydi. Her hastada hemogram, sedimentasyon hızı tam idrar tahlili, transaminazlar, alkalen fosfataz, kan proteinleri, üre, kreatinin, PPD bakıldı. Fizik muayenede veya ultrasonografide (USG) asit saptanan olgularda parasentez yapılarak alınan materyel biyokimyasal, bakteriyolojik ve sitolojik açıdan değerlendirildi. Hastaların başvuru şikayetlerine göre ince barsak ve kolonun radyolojik tetkiki, akciğer grafisi, batin USG yapıldı. Dispeptik yakınması olan 6 hastaya ösofagogastroduodenoskopi, 8 hastaya kolonoskopi yapıldı (1 hastada barsak tutulumu düşündürecek hiçbir semptom olmadığı, diğer hasta ise perforasyon nedeniyle ameliyat olduğu için kolonoskopi yapılmadı). Kesin tanı koyabilmek için gerekli hallerde batin tomografisi, toraks tomografisi, laparotomi, mediastinoskopi, karaciğer biopsisi, laparoskopi gibi yardımcı yöntemlere başvuruldu. Her hastada akciğer tbc araştırıldı. Her hastada mikrobiyolojik ve/veya histopatolojik tanı (kazeifikasyon nekrozlu granülomatöz iltihap) konmaya çalışıldı. Intraabdominal tbc olguları asitli peritonit tbc, intestinal tbc ve lenfadenit tbc olarak sınıflandırıldı (3). Hastalara isoniazid, rifampisin, morfozinamid, etambutol/streptomisin'den oluşan dörtlü antitüberküloz ilaç başlandı. Hastalar ortalama 6 aydır ayaktan kontrol altındadır.

Tablo 2. Intraabdominal tüberküloz olgularının laboratuvar bulguları

LABORATUVAR BULGUSU	%
Anemi	60
Sedimentasyon hızı artması	50
Hipoalbuminemi	40
PPD pozitifliği	40
Transaminaz yüksekliği	30
Asit (transüda) varlığı	20
Alkalen fosfataz yüksekliği	20
Normal	20
Gaitada gizli kan bulunması	10
Lökositöz	10

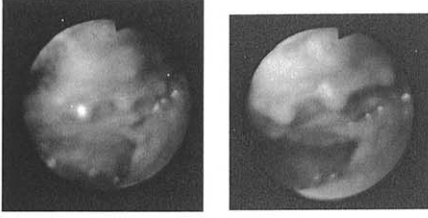
BULGULAR

Hastaların yarısından fazlasındaki başvuru semptomları zayıflama, ishal, karın ağrısı, komplikasyonlar, ateş, kusma, asit, plörezi, terleme idi, 1 hasta da serviks karsinomu nedeniyle yapılan operasyonda çekumda makroskopik düzensizlik görülmesi üzerine tesadüfi olarak alınan biopside nonnekrotizan granülomatöz iltihap bulunması üzerine tetkik edilmesi için tarafımıza sevk edilmişti (Tablo 1). Hastalarda tespit edilen komplikasyon akut batin tablosuydu. Bu hastalardan birinde operasyon sırasında alınan biopside nonspesifik nongranülomatöz jejunoleit, bir diğerinde kazeifikasyonlu granülomatöz iltihap saptanmış, diğer bir olguda postop ishal, ateş, ve zayıflama; son olguda ise eviserasyon olması üzerine hastalar tbc açısından tetkike alınmışlardı.

Laboratuvar özellikleri sıklık sırasına göre anemi, sedimentasyon hızı yüksekliği, albumin düşüklüğü, PPD pozitifliği, transaminaz yüksekliği, transüda niteliğinde asit varlığı, alkalen fosfataz yüksekliği, gaitada gizli kan pozitifliği ve lökositöz idi. İki olguda laboratuvar bulguları normaldi (Tablo 2).

Batin USG, ince barsak pasaj grafisi, kolon grafilerinde 1 hasta dışında tbc düşündürecek bulgu saptanmadı. Bu hastada USG de sağ alt kadranda "target sign" mevcuttu. Dispeptik yakınmaları olan 6 hastaya yapılan üst GIS endoskopisinde tbc düşündürecek bulgu saptanmadı.

Kolonoskopi yapılan 8 hastanın 4'ünde patoloji saptanmadı, bu hastalardan biri peritonit tbc, ikisi ince barsağı tutan intestinal tbc, sonuncusu ise opere edilmiş ince barsak ve lenfadenit tbc idi. Kolonoskopik patoloji bulunanların 2 tanesinde ülserler, 1'inde vejetasyon, mekanik intestinal



Resim 1. İleoçekal valvden görülen terminal ileumda ülser ve vejetan yapılar.

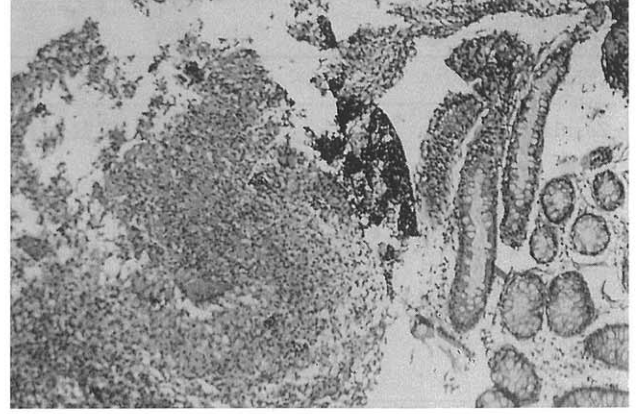
obstrüksiyon nedeniyle ileum ve sağ kolon rezeksiyonu yapılan hastada ileotransversostomi ağzında striktür saptandı. Ülserlerden ve vejetasyonlardan alınan endoskopik biopsilerde tbc tanısını destekleyen histopatolojik bulgular mevcuttu. Akut batın nedeniyle ameliyat edilip ileum ve sağ kolon rezeksiyonu yapılan aktif akciğer tbc tedavisi altında bulunan asemptomatik bir hastaya, plörezi ve asit saptanan diğer bir hastaya kolonoskopi yapılmadı.

Abdominal tbc saptanan hastaların 6'sında ekstraabdominal tbc vardı ve bunların dağılımı şöyleydi: çocuklukta geçirilmiş akciğer tbc anamnezi olan 1 hasta, 12 aylık akciğer tbc tedavisini yeni tamamlamış 1 hasta, halen akciğer tbc tedavisinde olan 2 hasta, senkron tbc plörezi olan 1 hasta ve mediastinal tbc lenfadeniti olan 1 hasta.

Hastaların hiçbirinde balgam, gaita ve endoskopik biopsi materyalinde bakteriyolojik tetkikle tbc basili saptanamadı. Üç hastada kolonoskopik biopsi ile intestinal tbc tanısı kondu. Hepatomegalisi olan bir hastada karaciğer biopsisi ile granümatöz hepatit saptanarak klinik verilerle birlikte asitli peritonit tbc tanısı kondu. Bir hastada in-

Tablo 3. Intraabdominal tüberkülozda tanı yöntemleri

TANI YÖNTEMİ	%
Mikrobiyolojik	0
Histopatolojik	90
Endoskopi ile	30
Eksizyonel	20
Laparoskopi ile	10
Laparotomi ile	10
Mediastinoskopi ile	10
Karaciğer biyopsisi ile	10
Klinik verilerle	10



Resim 2. Histopatolojik kesitte granülom (HE x 100)

testinal tbc tanısı laparoskopi ile kondu. Bir başka hastada laparotomi ile asitli peritonit tbc tanısı kondu. İki hastada rezeksiyon materyalinin histopatolojik tetkiki ile intestinal tbc tanısı, intestinal rezeksiyon yapılan 1 hastada ise mediastinoskopik biopsi ve klinik olarak intestinal ve mediastinal lenfadenit tbc tanısı kondu. Bir hastada ise klinik olarak intestinal tbc tanısı kondu, anti tüberküloz tedaviye yanıt ile tanı doğrulandı. Tanı yöntemleri Tablo 3'de özetlenmiştir.

Toplam 10 hastanın 7 tanesi intestinal tbc, 2 tanesi asitli peritonit tbc, 1 tanesi ise intestinal ve lenfadenit tbc idi. Hastalara 9 ay süreyle 300 mg/gün isoniazid, 600 mg/gün rifampisin, 2 ay süreyle 1500 mg/gün etambutol, 2500-3000 mg/gün morfazinamid tedavisi planlandı. Dört hastaya etambutol yerine 1gr/gün streptomisin yapıldı. Hastaların hepsinde klinik remisyona sağlandı, 1 hastada tedavinin dördüncü ayında rifampisine bağlı otoimmün trombositopenik purpura gelişti. Halen hastaların ortalama takip süresi 6 aydır.

TARTIŞMA

Son yıllarda Türkiye'de akciğer tbc infeksiyonunda artma olduğu bildirilmektedir (4). Bunun nedeni muhtemelen sosyoekonomik olduğu kadar atipik mikobakterilerin ortaya çıkması ve primer ilaç rezistansının artmasıdır (4). Batı ülkelerinde bu etkenlere ek olarak bağışıklık sistemini baskılayan enfeksiyon veya tedaviler de tüberkülozun artmasına katkıda bulunmaktadır (2). Akciğer tbc olan olgularda %10-30 oranında intraabdominal tbc görüldüğü gözönüne alındığında gastrointestinal tbc hastalarının da artacağı açıktır (5). Intraabdominal tbc hastalarının semptomatolojisi ve klinik özellikleri akciğer tüberkülozununki

kadar tipik olmadığından ve hastaların bir bölümü asemptomatik olduğundan ayırıcı tanıda değerlendirilmeye alınmamakta ve tanıda belirgin bir gecikme olmaktadır (6). Hastaların başvurma yakınmalarının sıklık sırasıyla kilo kaybı (%76), karın ağrısı (%68), distansiyon (%64), ateş (%58), asit (%54), kusma (%36), ishal (%28), kabızlık (%17), rektal kanama (%6) olduğu bildirilmiştir (7). Hastalarımızdaki başvuru yakınmaları da kilo kaybı (%70), ishal (%60), karın ağrısı (%50), tbc komplikasyonları (%40), kusma ve ateş (%30), asit (%20), plörezi ve terleme (%10) idi. Türkiye'den bildirilen diğer serilerde de benzer semptomatoloji saptanmıştır (8,9). Bizim hastalarımızda tbc komplikasyonlarının fazla olmasının nedeni sinsi semptomatolojiye bağlı tanıdaki gecikmedir. Literatürde bildirilen intraabdominal tbc laboratuvar bulguları anemi (%72), sedimentasyon hızında artış (%82), hipoalbuminemi (%54), balgam/plevral sıvıda ARB varlığı (%20), PPD pozitifliği (%15) dir (7,9). Hastalarımızdaki bulgular Tablo 2'de belirtildiği gibi bu oranlarla uyumludur. Mungan'ın serisi ile genelde uyumlu olan laboratuvar bulgularındaki en önemli fark PPD pozitifliği oranındaki farktır (8). Bunun nedeni muhtemelen bize başvuran hastaların ileri evre hastalıklı ve genel durumu daha bozuk olmalarıdır. Semptomların ve laboratuvar bulgularının nonspesifik olması intraabdominal tbc tanısında gereksiz gecikmeye neden olmamak için ayırıcı tanıda mutlaka hatırlanması gerektiğini göstermektedir. USG ve BT bulgularının intraabdominal tbc tanısında fizik muayene bulgularına önemli bir katkı sağlamadığı bildirilmektedir (7), bunun da bizim bulgularımızla uyumlu olduğu görülmektedir.

Literatürde %11 oranında bildirilen özofagus, mide ve duodenum tutulumuna bizim rastlamamızın nedeni hasta sayımızın azlığıdır (7).

Hastalarımızın %70'inde geçirilmiş veya aktif akciğer tbc mevcuttu. Üç hasta aktif akciğer tbc tedavisi altında, 1 hasta 12 aylık tbc tedavisini yeni tamamlamış idi. Bir hastada senkron tbc plörezi, bir diğerinde mediastinal tbc lenfadenit saptandı. Bir hastada ise çocuklukta geçirilmiş akciğer tbc anamnezi mevcuttu. Batı literatüründe intraabdominal tüberküloz olgularında akciğer tbc sıklığı %50'den az bildirilmektedir (10) buna karşın Türkiye'den %62.5'lik oran bildirilmiştir (8). Bizim hastalarımızda akciğer tüberkülozunun sıklığının literatürde bildirilenden daha yüksek olmasının nedenleri arasında akciğer tbc tanısının geç konmasından dolayı hastalığın yaygınlaş-

ması, uygulanan ikili ve üçlü tedaviler sonucunda mutant mikobakterilerin artması, primer veya sekonder ilaç rezistansının ülkemizde çok yüksek oranlarda görülmesidir.

Klasik olarak tbc tanısı dokuda veya sekresyonlarda mikobakterinin gösterilmesi veya üretilmesi ile konur. Olgularımızın hepsinde gaita ile endoskopik ve/veya eksizyonel biopsi örneklerinde mikroskopik ve mikrobiyolojik klasik yöntemlerle (teksif ve Löwenstein'a ekim) mikobakteri aranmasına rağmen hiçbirinde tespit edilememiştir. Klinik ve radyolojik verilere dayalı tbc tanısını destekleyici histopatolojik bulguları elde etmek için azami çaba gösterilmiştir. Buna rağmen ancak 7 hastada tanıda histopatolojik tanı elde edilebilmiş, diğer 3 hastada ise klinik, radyolojik ve tedaviden alınan yanıtla tbc tanısı desteklenmiştir. Sarıtaş ve ark.nın çalışmasında da 43 olguda mikrobiyolojik tanı konamazken Mungan'ın 40 olguluk serisinde ancak 6 olguda ARB pozitifliği saptanabilmiştir (8,9). Bu nedenle tanıda PCR gibi yeni ek yöntemlere ihtiyaç vardır. İlaç reaksiyonu oluşmayan ve ilaçları tolere edebilen her hastaya dörtlü tedavi (izoniazid 300 mg/gün, rifampisin 600 mg/gün, morfozinamid 2.5-3 g/gün, etambutol 1500 mg/gün veya streptomisin 1 g/gün IM) uygulandı. İki ay sonra isoniazid ve rifampisin ile 7 ay daha tedaviye devam edildi. Şu anda hastalar ortalama 6 aylık takipte olup klinik olarak remisyonadılar.

Hastalarımıza dörtlü tedavi başlamamızın ana nedeni rezistan ve mutant suşlar nedeniyle tüm dünyanın bu protokolü önermesidir. Ayrıca M. avium kompleks hastalığının ortaya çıkmasından beri yeni kemoterapötikler de bu protokole eklenmekte, böylece daha geniş etki spektrumu elde edilmektedir (7).

SONUÇ

Sonuç olarak ülkemizde tbc insidansında artmaya paralel olarak intraabdominal tbc hastalarında artma beklenmelidir. Intraabdominal tbc tanısında mikobakterinin bakteriyolojik tayini ana sorun olmaya devam etmektedir. Gaita ve doku örneklerinde PCR yöntemi ile mikobakteri tespiti tbc tanısında çözüm olabilir, ancak bu yöntemin yaygınlaşması için yeni çalışmalara ve zamana ihtiyaç vardır (11). Ayrıca ülkemizde primer ve sekonder ilaç rezistansı gözönüne alınarak tedaviden önce duyarlık testlerinin yapılması yanısıra yeni antitüberkülo ilaçların etkileri ile ilgili prospektif çalışmaların yapılması gereklidir.

kadar tipik olmadığından ve hastaların bir bölümü asemptomatik olduğundan ayırıcı tanıda değerlendirilmeye alınmamakta ve tanıda belirgin bir gecikme olmaktadır (6). Hastaların başvurma yakınmalarının sıklık sırasıyla kilo kaybı (%76), karın ağrısı (%68), distansiyon (%64), ateş (%58), asit (%54), kusma (%36), ishal (%28), kabızlık (%17), rektal kanama (%6) olduğu bildirilmiştir (7). Hastalarımızdaki başvuru yakınmaları da kilo kaybı (%70), ishal (%60), karın ağrısı (%50), tbc komplikasyonları (%40), kusma ve ateş (%30), asit (%20), plörezi ve terleme (%10) idi. Türkiye'den bildirilen diğer serilerde de benzer semptomatoloji saptanmıştır (8,9). Bizim hastalarımızda tbc komplikasyonlarının fazla olmasının nedeni sinsi semptomatolojiye bağlı tanıdaki gecikmedir. Literatürde bildirilen intraabdominal tbc laboratuvar bulguları anemi (%72), sedimentasyon hızında artış (%82), hipoalbuminemi (%54), balgam/plevral sıvıda ARB varlığı (%20), PPD pozitifliği (%15) dir (7,9). Hastalarımızdaki bulgular Tablo 2'de belirtildiği gibi bu oranlarla uyumludur. Mungan'ın serisi ile genelde uyumlu olan laboratuvar bulgularındaki en önemli fark PPD pozitifliği oranındaki farktır (8). Bunun nedeni muhtemelen bize başvuran hastaların ileri evre hastalıklı ve genel durumu daha bozuk olmalarıdır. Semptomların ve laboratuvar bulgularının nonspesifik olması intraabdominal tbc tanısında gereksiz gecikmeye neden olmamak için ayırıcı tanıda mutlaka hatırlanması gerektiğini göstermektedir. USG ve BT bulgularının intraabdominal tbc tanısında fizik muayene bulgularına önemli bir katkı sağlamadığı bildirilmektedir (7), bunun da bizim bulgularımızla uyumlu olduğu görülmektedir.

Literatürde %11 oranında bildirilen özofagus, mide ve duodenum tutulumuna bizim rastlamamızın nedeni hasta sayımızın azlığıdır (7).

Hastalarımızın %70'inde geçirilmiş veya aktif akciğer tbc mevcuttu. Üç hasta aktif akciğer tbc tedavisi altında, 1 hasta 12 aylık tbc tedavisini yeni tamamlamış idi. Bir hastada senkron tbc plörezi, bir diğerinde mediastinal tbc lenfadenit saptandı. Bir hastada ise çocuklukta geçirilmiş akciğer tbc anamnezi mevcuttu. Batı literatüründe intraabdominal tüberküloz olgularında akciğer tbc sıklığı %50'den az bildirilmektedir (10) buna karşın Türkiye'den %62.5'lik oran bildirilmiştir (8). Bizim hastalarımızda akciğer tüberkülozunun sıklığının literatürde bildirilenden daha yüksek olmasının nedenleri arasında akciğer tbc tanısının geç konmasından dolayı hastalığın yaygınlaş-

ması, uygulanan ikili ve üçlü tedaviler sonucunda mutant mikobakterilerin artması, primer veya sekonder ilaç rezistansının ülkemizde çok yüksek oranlarda görülmesidir.

Klasik olarak tbc tanısı dokuda veya sekresyonlarda mikobakterinin gösterilmesi veya üretilmesi ile konur. Olgularımızın hepsinde gaita ile endoskopik ve/veya eksizyonel biopsi örneklerinde mikroskopik ve mikrobiyolojik klasik yöntemlerle (teksif ve Löwenstein'a ekim) mikobakteri aranmasına rağmen hiçbirinde tespit edilememiştir. Klinik ve radyolojik verilere dayalı tbc tanısını destekleyici histopatolojik bulguları elde etmek için azami çaba gösterilmiştir. Buna rağmen ancak 7 hastada tanıda histopatolojik tanı elde edilebilmiş, diğer 3 hastada ise klinik, radyolojik ve tedaviden alınan yanıtla tbc tanısı desteklenmiştir. Sarıtaş ve ark.nın çalışmasında da 43 olguda mikrobiyolojik tanı konamazken Mungan'ın 40 olguluk serisinde ancak 6 olguda ARB pozitifliği saptanabilmiştir (8,9). Bu nedenle tanıda PCR gibi yeni ek yöntemlere ihtiyaç vardır. İlaç reaksiyonu oluşmayan ve ilaçları tolere edebilen her hastaya dörtlü tedavi (izoniazid 300 mg/gün, rifampisin 600 mg/gün, morfozinamid 2.5-3 g/gün, etambutol 1500 mg/gün veya streptomisin 1 g/gün IM) uygulandı. İki ay sonra izoniazid ve rifampisin ile 7 ay daha tedaviye devam edildi. Şu anda hastalar ortalama 6 aylık takipte olup klinik olarak remisyonadılar.

Hastalarımıza dörtlü tedavi başlamamızın ana nedeni rezistan ve mutant suşlar nedeniyle tüm dünyanın bu protokolü önermesidir. Ayrıca M. avium kompleks hastalığının ortaya çıkmasından beri yeni kemoterapötikler de bu protokole eklenmekte, böylece daha geniş etki spektrumu elde edilmektedir (7).

SONUÇ

Sonuç olarak ülkemizde tbc insidansında artmaya paralel olarak intraabdominal tbc hastalarında artma beklenmelidir. Intraabdominal tbc tanısında mikobakterinin bakteriyolojik tayini ana sorun olmaya devam etmektedir. Gaita ve doku örneklerinde PCR yöntemi ile mikobakteri tespiti tbc tanısında çözüm olabilir, ancak bu yöntemin yaygınlaşması için yeni çalışmalara ve zamana ihtiyaç vardır (11). Ayrıca ülkemizde primer ve sekonder ilaç rezistansı gözönüne alınarak tedaviden önce duyarlık testlerinin yapılması yanısıra yeni antitüberkülo ilaçların etkileri ile ilgili prospektif çalışmaların yapılması gereklidir.

KAYNAKLAR

1. Haddad FS, Ghossain A, Sawaya E, Nelson AR. Abdominal tuberculosis. *Dis Colon Rectum* 1987; 9:724.
2. Frieden TR, Fujiwara PI, Washkor RM, Hamburg MA. Tuberculosis in New York City-Turning the tide. *N Eng J Med* 1995; 333:229-233.
3. Nair A, Patel R, Monypenny IJ. Tuberculous peritonitis presenting as coloenteric fistula. *Br J Clin Pract* 1993; 47:214-215.
4. Öger O, Karagöz T. Tüberküloz epidemiyolojisi ve ülkemizdeki durum. *İstanbul. Erol Ofset* 1992; 92-94.
5. Ahmed ME, Hassan MA. Abdominal tuberculosis. *Ann Roy Coll Surg Engl* 1994; 76:75-79.
6. Ihekwa FL. Abdominal tuberculosis: a study of 881 cases. *J Roy Coll Surg Edinb* 1993; 38:293-295.
7. Young LS. Gastrointestinal mycobacterial disease. In: Surawicz C, Owen RL. *Gastrointestinal and hepatic infections*. Philadelphia. WB Saunders 1995; 209-211.
8. Mungan Z. İntestinal tüberküloz. *Medikal & Teknik* 1995; 105:9-11.
9. Sarıtaş Ü, Sarıçam T, Müftüoğlu V, Uzun MR, Şahin T, Gören A, Onaran L. Abdominal tüberkülozis. *Türkiye Klinikleri Gastroenterohepatoloji Dergisi* 1990; 2:89-92.
10. Hibbs RG, Kamal M, Farid Z. Abdominal tuberculosis in Cairo, Egypt. *Trans Roy Soc Trop Med Hyg* 1994; 88: 317-318.
11. Vanderoppo DM, O'Leary JP. Primary tuberculous enteritis. *Surg Gynecol Obstet* 1988; 167:167.
12. Anand BS, Schneider FE, El Zaatari FA et al. *Am J Gastroenterol* 1994; 89:2248-9.

Variations in the union of the ductus cysticus with the ductus hepaticus communis

Ductus cysticus'un ductus hepaticus communis ile birleşimi

Dr. Figen GÖVSA¹, Dr. Z. Ash AKTAN¹, Dr. Tuncay VAROL¹, Dr. Hasan UÇKAN²,
Dr. Yücel ARISOY², Dr. Yılmaz ŞENYILMAZ¹

Faculty of Medicine, Ege University, Department of Anatomy¹, Forensic Medicine Council², İzmir

ÖZET: Kolesistektomi genel cerrahi kliniklerinde en sık kullanılan batin operasyonlarından birisidir. Ekstrahepatik safra yollarının anatomik değişikliklerinin bilinmesi postkolesistektomi komplikasyonlarını en aza indirecektir. Bu amaçla postmortem 150 karaciğerde, ductus cysticus, ve ductus hepaticus communis'in birleşme tipleri, porta hepatis ve fossa vesica biliaris dissete edilerek araştırıldı. Ductus hepaticus ve ductus cysticus'un dar açıyla birleştiği "angular tip" 66(%45.3) örnekte, "paralel birleşen tip" 60(%40) örnekte saptandı. Ductus hepaticus communis'in ductus cysticus ile porta hepatis'den normalden daha uzakta birleşen tip 8 (%5.3) örnekte, ductus cysticus ductus hepaticus dexter'e açıldığı tip 6 örnekte görüldü. Ductus hepaticus accessorius 8(%5.3) örnekte, ductus subvesicularis 2 (%1.3) örnekte tespit edildi. Ductus cysticus'un ductus hepaticus communis ile birleşme lokalizasyonu açısından incelendiğinde, ductus cysticus 75(%50) örnekte ductus hepaticus communis'in önünden 55(%36.6) örnekte ductus hepaticus communis'in arkasından 10 (%6.6) örnekte ise spiral olarak birleştiği görüldü. Sonuç olarak bu çalışmada sağlanacak bilgi birikiminin bölgeye yapılacak cerrahi girişimin başarı oranını yükseltebileceği kanısına varıldı.

Anahtar kelimeler: **Ductus cysticus, ductus hepaticus communis, ductus choledochus, safra kesesi**

CHOLECYSTECTOMY is one of the most commonly performed abdominal operations in general surgery. A knowledge of the variable anatomy of the extrahepatic biliary tree is important for the general surgeon, because failure to recognize anatomic variations may result in a significant ductal injury (2,4,9,12). The ductus cysticus averages about 4 (1-8) cm in length and 3 mm (1-9) in width. It usually passes horizontally or angles slightly inferior to join the ductus hepaticus communis in forming the ductus choledochus. Less commonly, the ductus cysticus passes upward, medially and downward before joining the ductus

SUMMARY: Cholecystectomy is one of the most commonly performed abdominal operations in general surgery. A knowledge of the variable anatomy of the extrahepatic biliary tree is important for the general surgeon, because failure to recognize anatomic variations may result in a significant ductal injury. In this research, the ductus cysticus and types of union of the ductus cysticus with the ductus hepaticus communis were studied in 150 human livers. We observed different forms of the union of these ductus. Angular union was demonstrated in 66 specimens, parallel union was demonstrated in 60 specimens, ductus hepaticus accessorius in 8 specimens and subvesicular duct in 2 specimens. High fusion of the ductus hepaticus dexter and sinister with the ductus cysticus was evident in 8 specimens. In 6 specimens ductus cysticus entered the ductus hepaticus dextra. Abnormal patterns of the ductus cysticus may occur with sufficient frequency to be of importance during cholecystectomy. Based on this findings, it was concluded that knowledge of anatomic variations may enhance success during surgery.

Key words: **Ductus cysticus, ductus hepaticus communis, ductus choledochus, vesica fellea**

hepaticus communis. The course of the ductus cysticus may be tortuous, frequently running parallel or crossing ductus hepaticus communis and entering the ductus choledochus on the left (5-7,9,10,14,16).

Among the complications of ductal trauma are biliary fistula, bile peritonitis, abscess, stricture, obstructive jaundice and hepatic failure (2,4,13). Moving from this point the authors of this paper investigated the different morphologic features of the union of the ductus cysticus with the ductus hepaticus communis.

MATERIAL and METHOD

A total of 150 adult livers were studied, of which 75 were fresh postmortem specimens at autopsy,

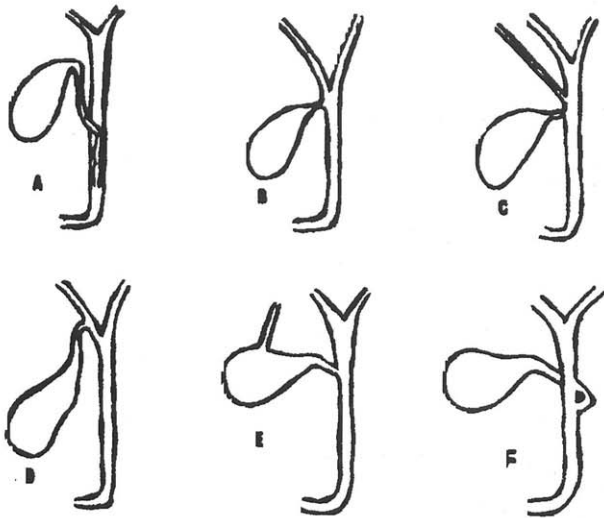


Figure 1. *Duct anomalies*

- a. Long duct. cys. with low fusion with duct. chol.
- b. Abnormally high fusion of duct. cys. with duct. hepaticus communis (trifurcation).
- c. Duct. hepaticus accessorius.
- d. Duct cys. entering duct. hepaticus dexter
- e. Duct cholecystohepaticus
- f. Type of spiral left entry

the remaining 75 were from dissection room cadavers in the university Department of Anatomy. These livers were harvested from people who had expired from cholecystectomy that would not result in anatomic changes in liver. The livers were isolated by the division of the facies diaphragmatica. After removal each liver was undertaken macroscopic dissection to identify the union of ductus cysticus with the ductus hepaticus communis. The portahepatis and fossa vesica biliaris were dissected. All anatomic variations were recorded and the specimens were photographed from this area.

RESULTS

Following the macroscopic examination of the union of the ductus cysticus with the ductus hepaticus communis obtained from postmortem materials, we classified the various forms on the basis of Fig. 1. The first type consisting of a normal angular union was evident in 66(45.3%) specimens. The angular union was characterized by a short (1 cm), a medium (3 cm), or a long (6 cm) ductus cysticus which at times was slightly crooked upward or downward at its beginning. A short ductus cysticus of the angular union was demonstrated in 14 (9.3%) of the specimens. A medium ductus cysticus of the angular union was found in 40(26.7) of the specimens (Fig. 2) and a long angu-



Figure 2. *Medium angular and anterior entry of duct. cys (DC).*

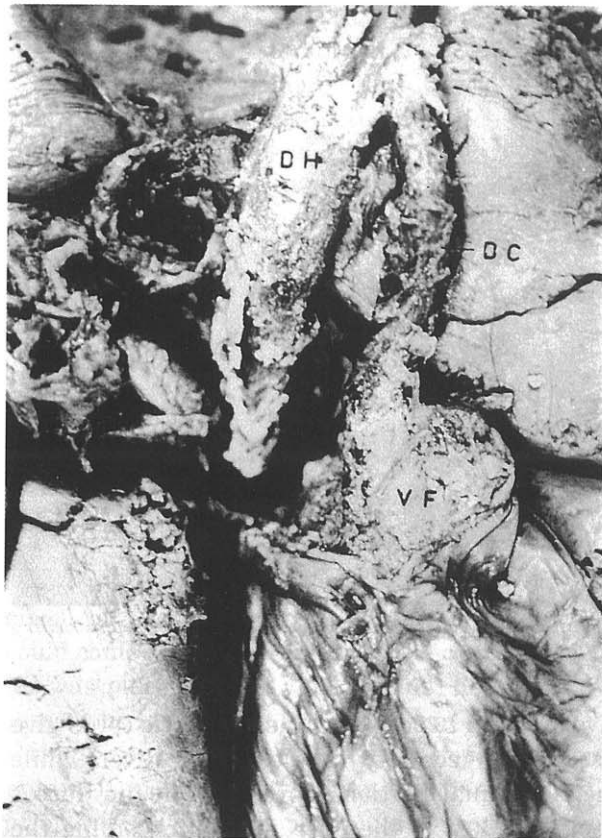
lar union was showed in 12(8%) of the specimens. Angle of which one was acute in all specimens.

The parallel second type was found in 60(40%) specimens. The ductus cysticus was bound at times laterally and posteriorly to the hepatic duct by connective tissue for a short distance (1 to 5 cm) constituting short parallels or for a long distance rendering long parallels. Short parallel ductus cysticus was demonstrated in 10(6.6%) specimens. Medium parallel ductus cysticus was showed in 18 (12%) specimens.

In 32(21.3%) cases, a long ductus cysticus characterized by a low fusion with ductus hepaticus communis was observed (Fig 1-a, Fig.3). In these cases the ductus cysticus was invariably longer than normal. It ran a longside or parallel to the ductus hepaticus communis, fusing with it either anteriorly or at its left hand border. In this type a variable length of ductus cysticus was tightly bound down to the ductus hepaticus communis before the two actually fused.

The other type was abnormally high fusion of the ductus hepaticus dexter and sinister with the ductus cysticus (Fig. 1-b, Fig. 4). This type was demonstrated in 8(5.3%) specimens.

Furthermore it has been observed that in 8(5.3%) specimens of ductus hepaticus accessorius, the ductus hepaticus accessorius was dangerously close to the ductus cysticus. It was short, it crossed it in a caudal direction and ran parallel

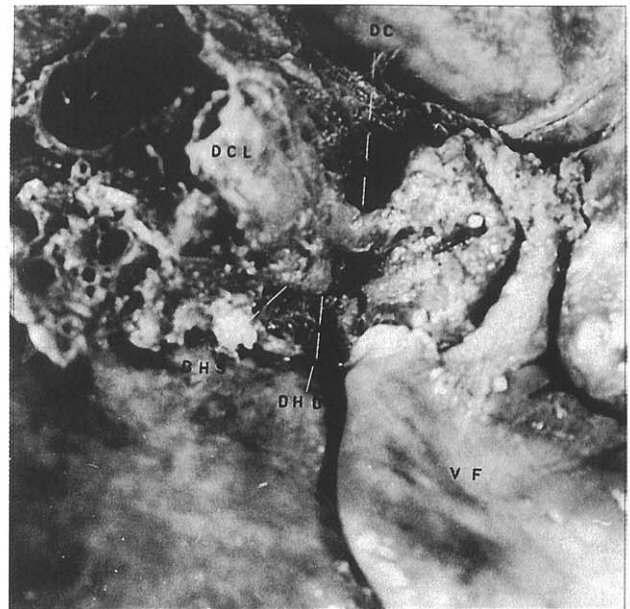


Resim 3. Long parallel and low fusion with duct. hepaticus comm. (DHC) and right entry of union of duct. cyst.

with it. After the ductus hepaticus communis has divided into its main right and left branches, any of the extrahepatic bile ducts were course caudal to the division point of the ductus hepaticus communis to join it or its right or left branch (Fig. 1-c). In 6(4%) specimens, the ductus cysticus entered the ductus hepaticus dexter (Fig. 1-d). There are sufficient cases where the ductus cysticus joined the ductus hepaticus dextra anteriorly (4 specimens), posteriorly (1 specimen) (Fig. 5) and to the left (1 specimen) to warrant the statement that the ductus cysticus was open anywhere along the course of the ductus hepaticus dextra.

Subvesicular duct was shown in 2(1.3%) specimens. A subvesicular duct coursed under the vesica fellea mostly to its lateral side. It was also dangerously close to the ductus cysticus. The subvesicular ducts were of smaller calibre than the ductus cysticus and drained into the ductus hepaticus dexter (Fig. 1-e, Fig. 6).

The ductus cysticus joined the ductus hepaticus on the right side in 75 specimens (Fig. 3), anteriorly in 10 specimens (Fig. 2), posteriorly in 55 specimens. In the spiral type included the two ar-



Resim 4. Abnormally high fusion of duct. cyst. with duct. choledochus (DCL) and anterior entry.

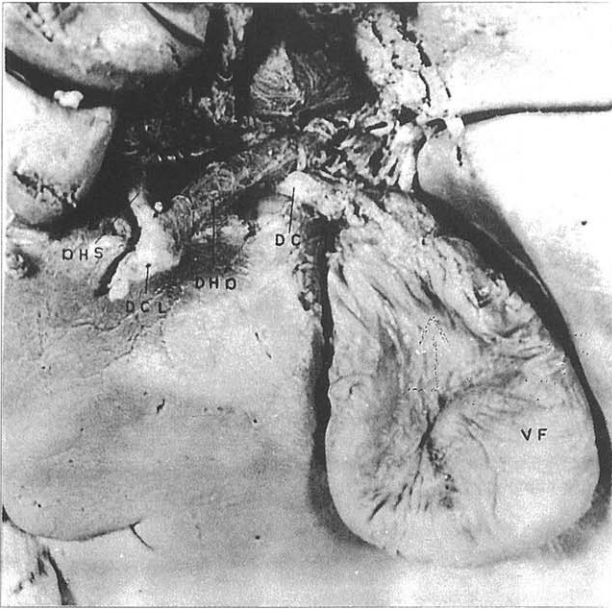
rangements of the ductus cysticus in which, instead of leading directly into right side of the ductus hepaticus communis, it wound around it, either anteriorly in 2 specimens and posteriorly in 8 specimens (Fig. 5).

DISCUSSION

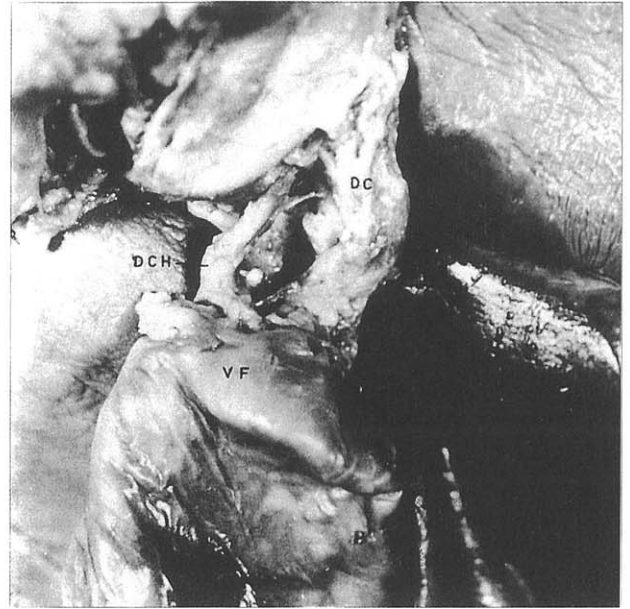
In this investigation we demonstrated different types of anastomosis between the ductus cysticus and the ductus hepaticus communis. There is a high incidence of anatomical abnormality in the disposition and relation of the extrahepatic bile duct. The exact incidence of all types of anomalies of the ductus cysticus is unknown (3). The surgeon will meet some anomaly in every other case upon which he operate.

The angular entry of ductus cysticus to ductus hepaticus communis is the most common type estimated to be present in 63%-75% of cases. The ductus cysticus joins the ductus hepaticus communis on the right side in 80% of cases, usually at an acute angle, although variations occur in the degree of angulation. The junction may be at a right angle or at an oblique angle (5,7,9,10,11,15,16).

The long and short parallel types of ductus cysticus occur in more than one-third of cases; the short parallel occurs in 26%. The commonest duct anomaly is a long ductus cysticus with abnormally low fusion with the ductus hepaticus commu-



Resim 5. Duct. cys. entering duct. hepaticus dexter (DHD) and anterior spiral entry of duct. cys.



Resim 6. Duct. cholecystohepaticus (DCH) and posterior entry of duct. cys.

nis. Long parallel ductus cysticus over 4 cm in length have been reported in 6-8.6% cases (2,5,7,9,15). The ductus cysticus is reported to join the ductus hepaticus dexter in 0.6-1.5% cases (2,15). Less frequently, the ductus cysticus, ductus hepaticus dexter and ductus hepaticus sinister may join at the same level. Although most ductus cysticus is 2 to 4cm length, approximately 8-20% of ductus cysticus is less than 2cm (7,9,11,15,16). The absence of the ductus cysticus is extremely rare (1,6,8,11,17). Ductus cysticus accessorius has been reported in 10-31% cases (2,7,9,11,15,16,17). In 10%, they joined the ductus hepaticus communis in 3.5%, the ductus hepaticus dexter and in 1% the ductus choledochus. In 2%, the ductus cysticus drained into an accessory duct which joined the ductus hepaticus communis. In one instance, 2 ductus hepaticus accessorius join the ductus hepaticus communis. The ductus cysticus joins the ductus hepaticus communis, on the right side in 80% of cases, anteriorly in 10% of cases and from the left side in 8% of cases (7,9,11,14,15,16). Our findings thus far are similar to findings of previous papers.

Variations in the union of the ductus cysticus and the ductus hepaticus communis are clearly explained by the sequence of embryological development. The diverticulum hepaticum arises from the ventral side of the developing duodenum during the fourth embryonic week. A maze of branching and anastomosing cell cords grow out from the ventral surface of the progressively enlarging

diverticulum hepaticum. These hepatic cords give rise to the secretory tubules of the liver, while their proximal portions develop from the ductus hepatici. Most of the ductus hepatici joining the diverticulum are absorbed except, those more proximal ones which coalesce to form the future ductus hepaticus communis. Eventually, the distal end of the diverticulum forms the vesica fellea, the intermediate part, the ductus cysticus and the proximal portion known as the ductus hepatopancreaticus forms the ductus choledochus. Incomplete absorption of these multiple primordial extrahepatic ducts is thought to give rise to ductus cysticus accessorius and account for abnormalities in the pattern of the postnatal biliary system. Boyden suggested that the embryonic biliary duct system undergoes a solid stage which later develops a lumen. Hollowing out of this solid stage may be by reabsorption or vacuolisation. In the latter, vacuoles which are arranged end to end, produce a lumen by coalescence.

The low junction of the ductus hepaticus as well as the ductus hepaticus accessorius represents the retention of the embryonic pattern of primordial ductus hepatici joining the various parts of the developing diverticulum hepaticum. Developmentally, the long parallel course of the ducts may be explained by the theory of a double row of vacuolation which occurs during the embryonic solid stage of the ducts, resulting in a double lumen (11).

In a long ductus cysticus with low fusion with the ductus hepaticus communis, vigorous traction on the ductus cysticus may produce marked angulation and denting of the ductus hepaticus communis and the ductus choledochus which may then be caught in a clamp. Furthermore, overdiligent efforts to meticulously dissect the ducts apart so as to put "a flush tie" on the ductus hepaticus communis could well result in either immediate direct injury to the ductus hepaticus communis or delayed damage if a length of this duct is devascularized (2,4).

Abnormally high fusion of the ductus hepaticus dexter and sinister with the ductus cysticus entering at the confluence, either the ductus hepaticus dexter and sinister may be damaged during ductus cysticus ligation; furthermore any denting effect at the trifurcation produced by traction could compromise the lumen at the confluence if a tie was placed(2,4,15). The ductus, hepaticus accessorius is an extra bile duct from the liver entering most commonly the ductus hepaticus communis. If such a duct was damaged in advertently at operation, bile leakage would contaminate the field. If such injury went unrecognized at operation, postoperative bile leakage might produce biliary peritonitis, subphrenic abscess, biliary fistula and later development of ductus choledochus stricture. In cases of the ductus cholecystohepati-

cus are similar to those of failing to recognize and inadvertently dividing a ductus hepaticus accessorius. The possible danger of ductus cysticus entering the ductus hepaticus dexter, is mistaken for the ductus cysticus and is tied off and divided where it joins the ductus hepaticus sinister (2,4,15).

The subvesicular ducts are often filamentous and hard to detect. Largely restricted to the vesica fellea, because of their small calibre it may be mistaken for dense strands of fibrous tissue or nerves and accordingly can be torn or severed readily during cholecystectomy, causing disconcerting postoperative jaundice.

The standard technique in open cholecystectomy is to identify the union of the ductus cysticus with the ductus hepaticus communis, which may be difficult in patients with extrahepatic bile duct abnormality. These extrahepatic bile duct anatomical abnormalities may have some bearing on stone formation, though current theories which indicate that the main defect is in the quality of bile secreted by the liver appear to make this suggestion untenable (2,11). We conclude that according to our results in the postmortem specimens, the union of the ductus cysticus with the ductus hepaticus communis is variable. These anomalies should be recognized at the time of operation by careful and meticulous dissection.

REFERENCES

- Balbo V, Fusaro M. A case of agenesis of the gallbladder and cystic duct. *Arch Sci Med* 1980; 137:141-4.
- Benson EA, Page RE. A practical reappraisal of anatomy of the extrahepatic bile ducts and arteries. *Br J Surg* 1976; 63:853-860.
- Champetier J, Letoublon C, Arvieux C. Variations of division of the extrahepatic bile ducts. *J Chir* 1989; 126:147-54.
- Deziel D, Millikan K, Economou S: Complications of laparoscopic cholecystectomy. *Am J Surg* 1993; 165:9-14.
- Dowdy G, Waldron G, Brown W. Surgical anatomy of the pancreatobiliary ductal system. *Arch Surg* 1962; 84:229-247.
- Kune GA. Surgical anatomy of common bile duct. *Arch Surg* 1964; 89:995-1004.
- Lichtman SS. Diseases of the liver, gallbladder and bile ducts. Volume II Third Edition, London 1953;1159-1171.
- Marke GB. Agenesis of the common bile duct. *Arch Surg* 1981; 116:350-352.
- Michels AN. Blood supply and anatomy of the upper abdominal organs. Lippincott Company Philadelphia 1955; 170-173.
- Moore KL. Clinically Oriented Anatomy. Third Edition, Williams and Wilkins, Baltimore 1992; 200-203.
- Moosman DA. The surgical significance of six anomalies of the biliary duct system. *Surg Gynecol Obstet* 1970; 655-660.
- Rocko JM, Swan KG, Gioia JM. Calot's triangle revisited. *Surg Gynecol Obstet* 1981; 153:410-414.
- Schweizer P, Schweizer M. Pancreaticobiliary long common channel syndrom and congenital anomalous dilatation of the choledochal duct-study of 46 patients. *Eur J Pediatr Surg* 1993; 3:15-21.
- Shehadi WH. Clinical radiology of the biliary tract. Mc Graw-Hill Book Compony New York 1963; 43-47.
- Skandalakis JE. Surgical anatomy and embryology. *Surg Clin North Am* 1993; 73:785-871.
- Testut L, Latarjet A. *Traité D'anatomie Humaine*. G Doin Editeurs 1949; 656-685.
- Williams P, Warwick R. *Gray's Anatomy, Thirty-seventh Edition*, Churchill Livingstone, New York 1989; 1393-1397.

Intraabdominal front wall hematoma as a rare complication of an uremic patient presenting as a rapidly developing large abdominal mass

Üreminin nadir bir komplikasyonu olarak intraabdominal ön duvar hematomu

Dr. Orhan YAZANEL¹, Dr. Fikri CANORUÇ², Dr. N. ABAN³

Dicle University, School of Medicine, Surgery¹, Gastroenterology², Nephrology³ Departments, Diyarbakir

ÖZET: Bu olgu sunumunda, bir kronik hemodializ hastasında nadir bir komplikasyon olarak, spontan olarak oluşmuş büyük bir karın duvarı hematomu sunuldu.

Anahtar kelimeler: **Üremik kanama, karında kitle**

SUMMARY: In this case report, large spontaneously occurring abdominal wall hematoma as a rare complication of uremia in a patient on chronic hemodialysis is reported.

Key words: **Uremic bleeding, abdominal mass**

ALMOST all uremic patients have a bleeding tendency. It has been suggested that they have either platelet dysfunction or an abnormal platelet-vessel wall interaction, abnormal vessel wall structure, effects of uremic toxins are claimed (1,2,3). Furthermore, heparinization for hemodialysis procedure aggravates the uremic hemorrhagic state. Although cutaneous manifestations and epistaxis are seen frequently, intracranial bleeding, pericardial tamponade, intra pleural and gastrointestinal bleeding are the most life threatening presentations (4). Nevertheless, spontaneous or traumatic hematoma can develop and may also be life threatening (5,6). We present here a rare cause of abdominal mass. Because the initial symptoms were abdominal distention, the mass was considered at first as a herniation or strangulation of the bowels or an event related with gall bladder, which was later proved to be a front abdominal wall hematoma.

CASE

A 52 year-old woman was admitted to the emergency department of the hospital, because of a rapidly developing painful mass at the right abdominal quadrant. She had a history of 3 years hemodialysis maintenance and she had been well until six hours earlier. Forty eight hours be-

fore admission, she was performed an ordinary hemodialysis procedure. The temperature was 37.2°C. The blood pressure was 150/85 mm Hg and the pulse was 104 per minute in the supine position. However, blood pressure measurement showed an evident orthostatic hypotension, seated posture pressure was 110/60 mm Hg and the pulse was 135 per minute. The respirations were 28 per minute and interrupting at the middle of the inspiration. There was no history of blunt abdominal trauma or spontaneous bleeding previously. No cutaneous lesion was found. No nausea or vomiting was complained. She was seeming anxious, pale and sweating. Physical examination revealed an extremely painful mass at the right half of abdomen. The deep palpation could not performed. On auscultation, the sounds of bowel could not be heard at the same area. X-ray films of the abdomen sitting revealed a diffuse homogeneity at the right hemiabdomen (Fig 1). The radiograph of the chest was normal. The white-cell and platelet count were normal. The hematocrit was 14 percent, while two days ago, after the hemodialysis procedure, it was 24 percent. The hematologic and blood chemical values are presented in Table 1.

A transabdominal sonography revealed a mixed semi solid mass (190 X 110 mm diameter) at the right half, unattached to the liver. Appearance of the gall bladder was normal. Minimal ascites

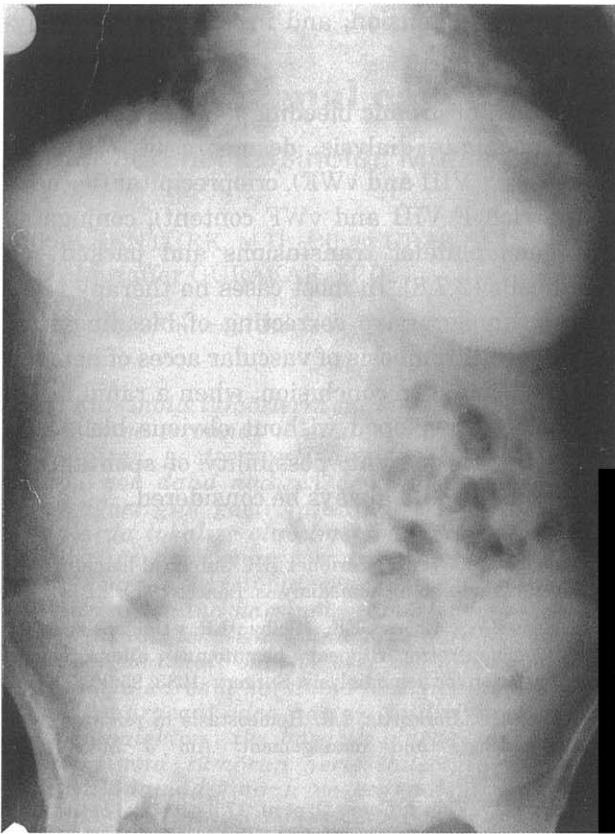


Figure 1. Abdominal X-ray sitting demonstrated a diffuse homogeneous opacity because of displacement of the colon gasses at the right side of the abdomen.

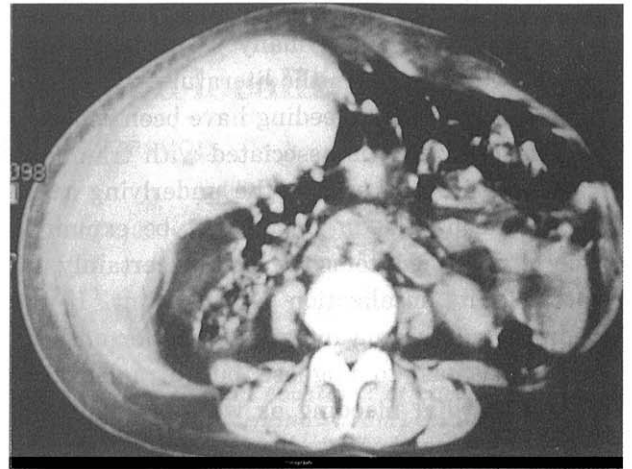


Figure 2. CT scan of the abdomen, showing a large heterogeneous mass occupying most of the right half.

was observed. To clarify the nature of the mass a computed tomographic scan (CT) of the abdomen was performed. The findings on the CT scan were the most suggestive ones of the diagnosis and localization. It was a large wall hematoma under the right rectus abdominalis muscle.

Due to the fact that, fresh blood was not available, till providing three units of blood, the patient underwent observation by following hematocrit, blood pressure, heart rate and hourly sonographic

examination. Meanwhile, intravenous solutions were given by avoiding overhydration due to anuric state. Two hours after admission, the patient seemed stable and sonographic evaluation showed no new bleeding. Thus, it was decided to wait and follow observation. After 12 hours, the patient was stable and after 48 hours, she was performed hemodialysis by regional heparinization. One month later, she was on regular hemodialysis programme without any complaint despite the presence of a little ball still there.

DISCUSSION

Renal diseases are often complicated by bleeding complications as well as thromboembolism. When blood urea nitrogen (BUN) is greater than 60 mg/dl, or creatinine greater than 6.7 mg/dl, bleeding time is significantly prolonged (7). The uremic bleeding tendency in renal failure is mainly attributed to uremic platelet disorders and next heparinization for HD procedure (2). Since the

Table 1. Hematologic and blood biochemical values

VARIABLE	VALUE	Two days before
Hematocrit (%)	14.1	25
White-cell count(per mm ³)	14800 (87% gran)	9600
Platelet count (per mm ³)	232000	240000
Alkaline phosphatase (U/L)	197 (n. range: 36-92)	—
Urea nitrogen (mg/dl)	137	48
Plasma creatinine (mg/dl)	11.2	4.2
Clotting time (min)	14	22 (during HD)
Bleeding time (min) (Ivy)	9	—

patients with end stage renal failure have been treated with heparin for many years, its side effects are well known. In the literature, various localizations of uremic bleeding have been reported (4-6). In general, it is associated with traumatic or surgical procedures, but the underlying cause of spontaneous bleeding could not be explained exactly. Initial symptoms of bleeding certainly are related to its localization and amount. If the bleeding occur in ana intestinal tract or on body surface, it is easy to diagnose, but intrapleural or intra pericardial bleeding as well as hematoma may be overlooked. Acute blood loss may contribute to the anemic symptoms such as fatigue, or-

thostatic hypotension, and in rare instances, hypovolemic shock.

Treatment of uremic bleeding is mechanical pressure, adequate dialysis, desmopressin (DDAVP. increases F VIII and vWF), crioprecipitat (because of the rich F VIII and vWF content), conjugated estrogens platelet transfusions and packed red blood cells (2,7,8). In most cases no therapy is required. an aggressive correcting of bleeding time may cause thrombosis of vascular acces of hemodialysis patients. In conclusion, when a rapid fall of hematocrit developed without obvious blood loss in an uremic patient, possibility of spontaneous hematoma should always be considered.

REFERENCES

1. Escolar BC, Cases A, Bastida E, et al. Uremic platelets have a functional defect affecting the interaction of von Willie brandt factor with glycoprotein IIb, IIIa. *Blood* 1990; 76:1336-1340.
2. Ramuzzi G. Bleeding disorders in uremia. *Patophysiology and treatment. Adv Nephrol* 1989; 18:171-186.
3. Lindsay RM, Moorthy AV, Koens F, Linton AL. Platelet function in dialysed and non-dialysed patients with chronic renal failure. *Clin Nephrol* 1975; 4:52.
4. Galen MA, Steinberg SM, Lowrie EG. Hemorrhagic pleural effusion in patient undergoing hemodialysis. *Ann Intern Med* 1975; 82:359.
5. Leonard CD, Weil E, Scribner BH. Subdural hematoma in patients undergoing hemodialysis. *Lancet* 1969; 2:239.
6. Sharp KW, Spees EK, Selby LR. Diagnosis and managementretroperitoneal hematomas after femoral cannulation for hemodialysis. *Surgery* 1983; 95:90.
7. Eberst ME, Berkovitz, LR. Hemeostasis in renal disease, patophysiology and management. *Am J Med* 1994; 96:168-179.
8. Vigona GV, Zoja J, Coma D, et al. 17 b estradiol is the most active component of the conjugated estrogen mixture active on uremic bleeding by a receptor techanism. *J Pharmacol Exp Ther* 1990; 252:344-348.

Primary adrenal carcinoid: An unusual localization

Primer adrenal karsinoidi: Mutad olmayan bir lokalizasyon

Hakan ŞENTÜRK, M.D., Cihan URAS, M.D., Süha GÖKSEL, M.D., Cuyan DEMİRKESEN, M.D., Muzaffer GÜRAKAR, M.D.

Departments of Internal Medicine, Surgery and Pathology of Cerrahpaşa Medical Faculty of the University of İstanbul

ÖZET: Karsinoid tümörlerin mutad lokalizasyonları apendiks ve terminal ileumdur. Karsinoid tümörler, nadiren, gastrointestinal sistemin diğer bölgelerinde, çok daha nadiren de timüs, gonadlar, ve bronş ağacı gibi gastrointestinal sistem dışındaki organlarda lokalize olabilmektedirler. Venöz drea-ji karaciğerden geçmeyen karsinoid tümörlerde erken devrede karsinoid sendrom gelişebilmektedir. Adrenal gland karsinoid tümörler için oldukça mutad-dışı bir lokalizasyondur. Biz burada daha önceki devrede ishali olan ve bize sağ hipokondriumda, sonuçta adrenal karsinoid olduğu anlaşılan, bir kitle ile müracaat eden hastayı bildiriyoruz. Hasta sağ adrenalectomi ile, başarılı olarak, tedavi edildi. Karsinoid tümörün yerleşebileceği başka bir alan bulunmadığından ve adrenalectomi sonrasında hastanın ishali tümüyle kaybolduğundan saptanan tümörün primer olduğu kabul edildi.

Anahtar kelimeler: **Karsinoid tümör, adrenal**

OVER 90% of carcinoid tumors originate in the gastrointestinal tract, the most frequent enteral sites are the appendix, terminal ileum and rectum. The colon, stomach, duodenum, and Meckel's diverticulum are less frequently involved. Carcinoid tumors rarely arise in the biliary tract, pancreatic duct, esophagus, and thymus and gonads. Bronchial carcinoids, originating from the enterochromaffin cells in the epithelium of the bronchial tree were also reported (1).

We report here a case of primary adrenal carcinoid, successfully managed by adrenalectomy.

CASE REPORT

75 yr-old woman was admitted with a continuous right hypochondrial pain and intermittent colic type abdominal pain radiating to the back associated with diarrhea for the last three months. The patient was otherwise well. In physical examination the right hypochondrium was tender to palpation and a mass was palpable just under the right costal margin. Blood pressure was 140/90 mmHg. Physical examination was otherwise normal. Her past history was negative. In labor-

SUMMARY: The usual locations of carcinoid tumors are appendix and terminal ileum. Carcinoid tumors may rarely arise from other parts of gastrointestinal tract as well, and very rarely from extra-gastrointestinal organs such as thymus, gonads, and bronchial tree. Carcinoid syndrome may develop early in carcinoid tumors where their venous drainage is not entering the liver. Adrenal gland is a very unusual localization for carcinoid tumors. We describe here a patient presented with diarrhea and a right hypochondrial mass which was proved to be a carcinoid tumor. The patient was successfully treated by right adrenalectomy. Because no other site of carcinoid was found. The diagnosis of primary adrenal carcinoid was made.

Key words: **Carcinoid tumor, adrenal**

atory examination: The red blood cell sedimentation rate: 11 mm/h, hematocrit: 43%, hemoglobin: 132 g/l, platelets: $211 \times 10^9/l$, WBC: $4.6 \times 10^9/l$, WBC differential count: normal, MCV: 106, BUN: 19 mg/dl, creatinine: 1.2 mg/dl, glucose: 105 mg/dl, albumin: 35 g/l, globulin: 32 g/l, alkaline phosphatase: 10.5 KAU (Normal: 3-10 KAU), cholesterol: 311 mg/dl, Bilirubin: 0.88 mg/dl, AST: 8 U/l, ALT: 12 U/l, Sodium: 145 meq/l, Potassium: 4.5 meq/l. No abnormality was found in urinalysis. Ultrasonographic examination revealed a 5X4X3 cm. solid mass in right adrenal gland. Computed tomography confirmed this finding (Fig 1). The mass was initially considered as a metastatic lesion and a search for a possible primary focus was undertaken: Chest X-ray, thorax CT, upper and lower GI series did not reveal any lesion. Sigmoidoscopic examination was also negative. In the 5 days period of hospitalization, the main complaint of the patient was worsening right hypochondrial pain. The patient passed one or two unformed stools daily preceded by a colicky abdominal pain. Daily stool volume was 280 g and examination of stool revealed no ova or parasites. There was neither mucus nor white blood cells and culture of the stool revealed no pathogenic bacteria. In the sixth day, exploration of the right adrenal was performed by a right lombotomy incision under general anesthesia. The mass was closely adjacent to right adrenal gland and it was extirpated



Figure 1. Computed tomographic appearance of tumour.

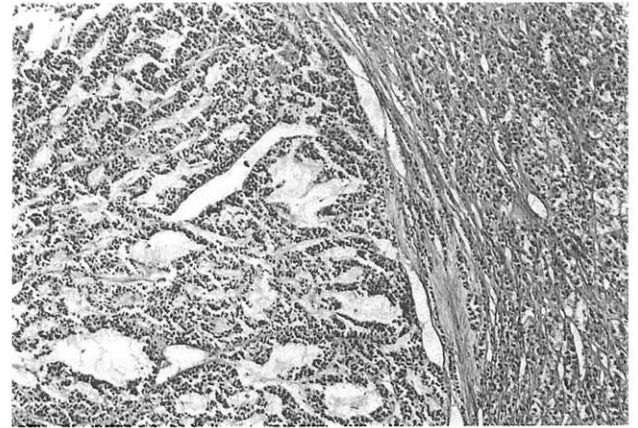


Figure 2. Carcinoid tumour in the adrenal gland: Monotonous tumour cells forming trabecular and glandular structure. H/E X 80.

with it. Pathologic examination revealed a tumor in the adrenal gland measuring 5 cm, well demarcated and encapsulated. The adrenal tissue was compressed by the tumor and was 3X2X1 cm. In the cut surface of the tumor, there were necrotic and haemorrhagic areas. Histologic examination showed carcinoid tumor composed of monotonous appearing cells of trabecular and glandular like pattern (Fig 2). The acidic mucosubstance in the glandular spaces was demonstrated with Alcian Blue pH 2.5/PAS and Mayer's mucicarmine stains (Fig 3). In the immunohistochemical investigation, tumor cells were stained with neuron specific enolase (NSE), (Dako Corporation), (Figure 4). The tumor had invaded the adrenal medulla. The adrenal cortex around the tumor was intact. Pathologic diagnosis was carcinoid tumor. After the diagnosis of carcinoid tumor was made in the post-operative period, serum serotonin and urinary 5-hydroxyindolacetic acid (5-HIAA) levels were measured and both were in the normal

range. The patient was free of pain and diarrhea in the first week following operation. In a repeated test, urinary 5-HIAA and VMA and serum serotonin levels were in the normal range. There was neither abdominal pain nor diarrhea. The patient was discharged on the 12th post-operative day in excellent health.

DISCUSSION

Carcinoid tumors arise from the enterochromaffin cells. Enterochromaffin cells belong to a larger family that shares the features of amine content, precursor uptake, and decarboxylation, hence the term of APUD (1). The complex of symptoms and signs that comprise the carcinoid syndrome includes diarrhea, abdominal cramps, borborygmi, episodic flushing, telangiectasia, cyanosis, pellegra-like skin lesions, bronchospasm with wheezing and asthma-like attacks, dyspnea, and murmurs of valvular lesions of the heart. These signs and symptoms result from increased production of a variety of substances with pharmacologic and physiologic functions represented principally by.

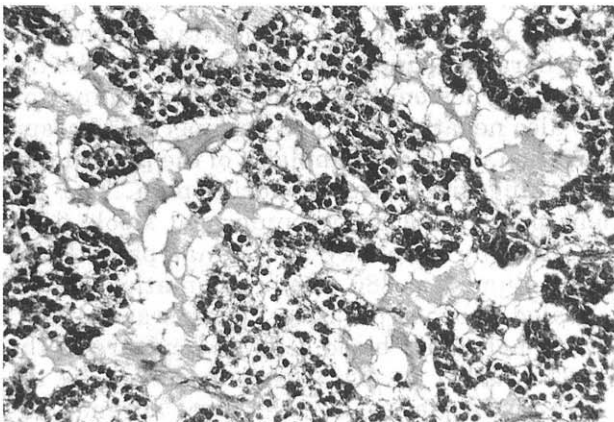


Figure 3. Acidic mucosubstance was observed in the glandular space. Mayer's mucicarmine X 200.

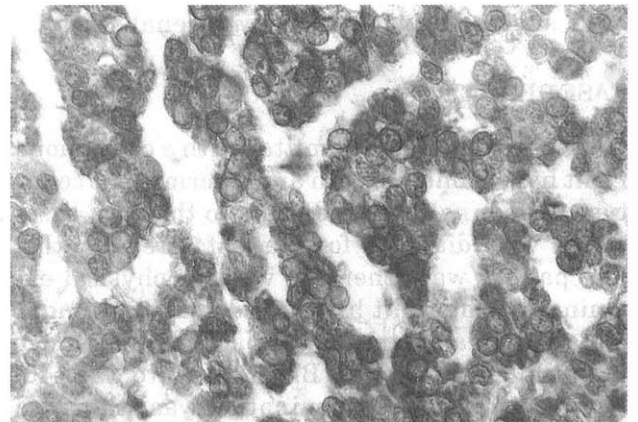


Figure 4. Tumour cells reacted positively with NSE. X 500.

5- hydroxytryptamine (serotonin), 5-hydroxytryptophan (5-HTP), kinin peptides, histamine, catecholamines, and prostaglandins. Insulin, adrenocorticotrophic hormone (ACTH), melanophore-stimulating hormone (MSH), glucagon, gastrin, parathormone, vasoactive intestinal peptide (VIP), gastric-inhibiting polypeptide (GIP), ACTH releasing factor (CRF), calcitonin, vasopressin (ADH), substance P, neuropeptide K, neurokinin A (substance K), motilin, methionine enkephalin, and beta-endorphin are also secreted excessively in this syndrome (1).

Our patient initially presented with a mass in abdomen and pain related to it. At the admission to the hospital, unexplained diarrhea was present as well, but we failed to suspect carcinoid syndrome (CS), because, the main concern was the mass adjacent to right adrenal gland and, the other systemic signs and symptoms suggestive of CS were absent. Given to our failure to suspect carcinoid in the pre-operative period, we did not have the levels of serum serotonin and urinary 5-HIAA measured. Normal levels of this substances in blood and urine in the post-operative period shows successful extirpation of carcinoid tumor.

In a study reporting the localization of this tumor in 2837 cases (2), the main location was appendix (77.3%), followed by small intestine (33.7), rectum and rectosigmoid (1.3%), lung and bronchi (0.6), and stomach (0.3%). In another study evaluating 103 metastatic carcinoid tumor cases (3), the main location was ileum (73%), followed by bronchi (6.8%), jejunum (3.9%), cecum (2.9%), appendix (1.9%), mediastinum (0.9%), duodenum (0.9%), and rectum (0.9%).

The histologic differential diagnosis of the carcinoid tumor in the adrenal gland includes medullary paraganglioma and pheochromocytoma. All these tumors derive from neuroendocrine

cell-line and ultrastructurally they contain neurosecretory granules. Immunohistochemically they are stained with NSE. A carcinoid tumor with a dominating solid pattern may be confused with paraganglioma and pheochromocytoma. However, in the latter two tumors, typically Zellballen pattern is observed, tumor cells are larger than carcinoid tumors and mucosubstance is never observed. Furthermore pleomorphism between the tumor cells is frequently seen in pheochromocytoma (4). In the presented case positive reaction of the tumor cells with NSE revealed neuroendocrine origin. However the lack of Zellballen pattern and the presence of mucosubstance containing glandular pattern and the general monotonous structure eliminated the possibilities of paraganglioma and pheochromocytoma. Carcinoid tumors in the adrenal gland are generally metastatic (4). However in the presented case, no evidence of an underlying primary tumor was found. Besides serum serotonin and urinary 5-HIAA levels were in the normal range in the early postoperative period in repeated tests and patient's diarrhea subsided accordingly. The origin of the carcinoid tumor of the gastrointestinal tract and many other organs are the endocrine cells. It has been widely accepted that these cells and the cells of other endocrine glands share the same neuroendocrine cell-line (5). The origin of gastrointestinal carcinoid tumor is the endocrine cells localized in the mucosa and submucosa (6). Endocrine cells in the submucosa have been regarded as Schwannian cell origin (7,8). Although rare, there are tumors of gastrointestinal tract and adrenal medulla, like ganglioneuroma and paraganglioma, that show Schwannian cell differentiation (9,10). Since the carcinoid tumors and adrenal medulla share the same phylogenetic background and in the view of the above discussion, it can be concluded that the presence of carcinoid tumor in the adrenal medulla is also possible.

REFERENCES

1. Kowlessar DO. The carcinoid syndrome. In: Sleisenger MV, Fordtran JS, eds. *Gastrointestinal Disease*, 4th ed. Philadelphia: WB Saunders, 1989: 1560-70.
2. Godwin JD. Carcinoid tumors. *Cancer* 1975; 36:560-569.
3. Norheim I, Oberg K, Theodorsson-Norheim E, et al. Malignant carcinoid tumors. *Ann Surg* 1987; 206:115-125.
4. Tischler AS. The adrenal ganglia and paraganglia. In: Kovacs K, Asa SL, eds. *Functional endocrine pathology*: Melbourne: Blackwell 1991; 509-545
5. Pearse AG. The diffuse neuroendocrine system and the APUD concept: Related "endocrine" peptides in brain, intestine, pituitary, placenta, and anuran cutaneous glands. *Med Biol* 1977; 55:115-125.
6. Wilander E. Endocrine cell tumours. In: Whitehead R, ed. *Gastrointestinal and oesophageal pathology*. Edinburgh: Churchill & Livingstone, 1989: 629-641.
7. Millikin PD. Extraepithelial enterochromaffin cells and schwann cells in the human appendix. *Arch Pathol Lab Med* 1983; 107:189-194.
8. Lundquist M, Wilander E. Subepithelial neuroendocrine cells and carcinoid tumours of the human small intestine and appendix. A comparative immunohistochemical study with regard to serotonin, neuron specific enolase and S-100 protein reactivity. *J Pathol* 1986; 148:141-147.
9. Weidner N, Flanders DJ, Mitros FA. Mucosal ganglioneuromatosis associated with multiple colonic polyps. *Am J Surg Pathol* 1984; 8:779-786.
10. Korbi S, Kapanci Y, Widgren S. Le paragangliome malin du duodenum. Etude immunohistochimique et ultrastructurelle d'un cas. *Ann Pathol* 1987; 7:47-55.

A TIPSS story

TIPSS hikayesi

Dr. Ahmet GÖRGÜL¹, Dr. Burçak KAYHAN², Dr. Zafer AKÇALI², Dr. Bülent MENTEŞ³,
Dr. Selahattin ÜNAL¹, Dr. Uğur KANDILCI¹

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Gastroenteroloji¹ bilim dalı, İç Hastalıkları² ve Genel Cerrahi³ Anabilim Dalları, Ankara

ÖZET: Transjuguler intrahepatik portosistemik stent şunt (TIPSS), varsiyel hemoraji tedavisinde ümit vadeden bir tekniktir. Bugüne kadar yapılan çalışmalar, portal basıncın düşürülmesi ve akut kanama kontrolünde etkili bir yöntem olduğunu göstermiştir. Her ne kadar TIPSS'e bağlı komplikasyon oranı düşükse de bu komplikasyonların gerçek sıklığı ve önemi henüz yeterince ortaya konulamamıştır.

Anahtar kelimeler: **Karaciğer sirozu, portal hipertansiyon, varis kanaması, transjuguler portosistemik stent şunt, TIPSS**

"then, no government should ever imagine that it can always adapt a safe course: rather, it should regard all possible courses of action as risky. This is the way things are: whenever one tries to escape a danger one turns into another. Prudence consists in being able to assess the nature of a particular threat and accepting the lesser evil"

Machiavelli (1469-1527) 'The Prince'

TRANSJUGULER intrahepatik portosistemik stent şunt (TIPSS) is an alternative technique that involves creating a tract between the hepatic and portal veins through the liver parenchyma by means of balloon angioplasty while expandable wire stents, 8 to 10 mm in diameter, are used to keep the intrahepatik tract patent (1). Procedural complication rates are low but the true incidence and significance of these complications need to be further defined.

TIPSS STORY

A 60 year old female presented with massive upper gastrointestinal bleeding, secondary to esophageal and gastric varices. Because the bleeding was not controlled by sclerotherapy or

SUMMARY: Transjuguler intrahepatik portosistemik stent şunt (TIPSS) is a promising investigational technique for the management of variceal haemorrhage. Studies to date have demonstrated that the procedure is an effective means for decompressing the portal venous system and controlling acute bleeding. Although TIPSS complication rates are low, both the true incidence and significance of these complications need to be further defined.

Key words: **Liver cirrhosis, portal hypertension, variceal bleeding, transjuguler portosistemik stent şunt, TIPSS**

vasopressin and nitroglycerin, the patient was evaluated for a transjuguler intrahepatik portosistemik stent şunt. We report the case of a patient with decompensated cirrhosis (HBV + Pugh class B) who bled repeatedly from gastric varices.



Figure 1-1

Endoscopy revealed that the 3 variceal cords (Grade 3) appeared at the 30 cm of proximal esophagus and arrived to the cardia. She has also fundal varices.

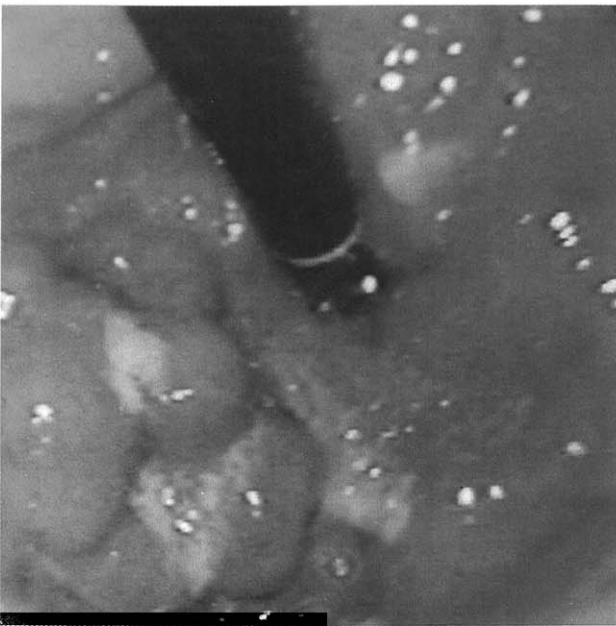


Figure 1-2

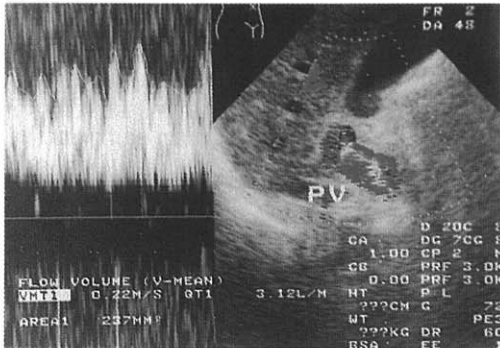


Figure 2-1

Doppler sonography reveal that the diameter of portal vein is measured at 15 mm or the portal vein flow velocity is both 28 cm/sn and turbulent character. She has dilated coroner and gastroesophageal varices too.



Figure 3-1

Both aorta abdominalis and cheliac root or their's main branches are all patent. A. lienalis is dilated. At the late phases of angiography, the splenoportal axe and portal vein's intrahepatic branches are twisted.



Figure 4-1

The portal vein is catheterized by a transjugular approach. A tract between right hepatic vein and the right portal vein is created after balloon dilatation, and this opening is stented with an expandable stainless steel wall stent. The portal vein pressure is decreased from 42mm Hg to 18mmHg after shunting.

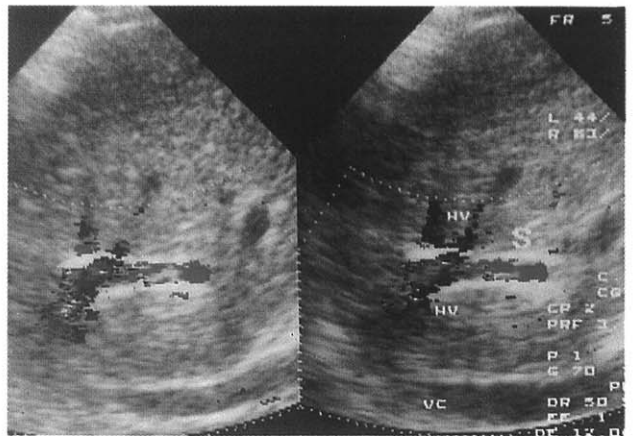


Figure 5-1

After shunting, doppler reveals the patency of the stent.

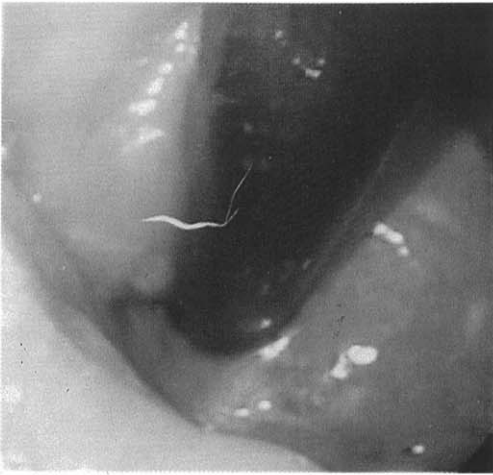


Figure 6-1

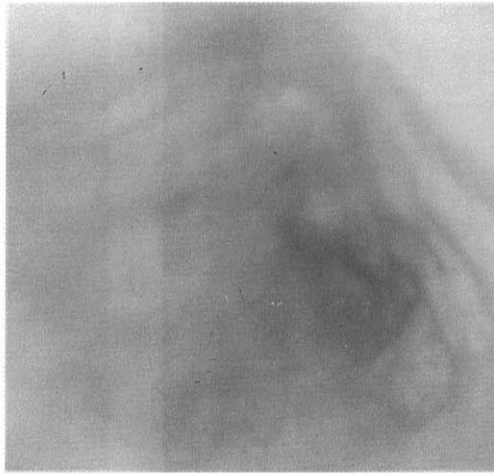


Figure 6-2

After 6 months from TIPSS, the control endoscopy reveals (Grage I) one cordon varice at the distal part of esophagus.

According to our clinical protocol, we repeat a new angiography to our case whose hasn't had any symptoms at this time.

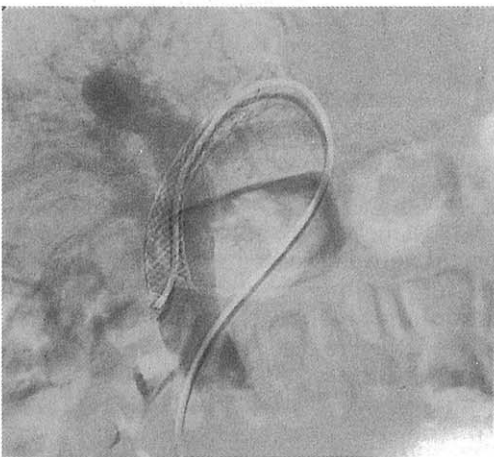


Figure 7-1

Angiography reveals the blood current is decreased in the stent as there is a narrow irregular lumen. So, we decide to make balloon dilatation in this narrow irregular segment of this stent.

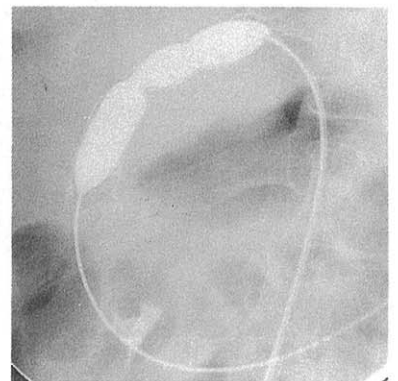
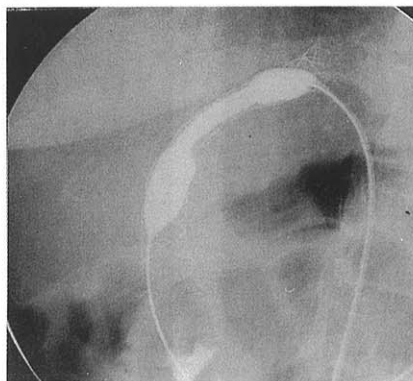
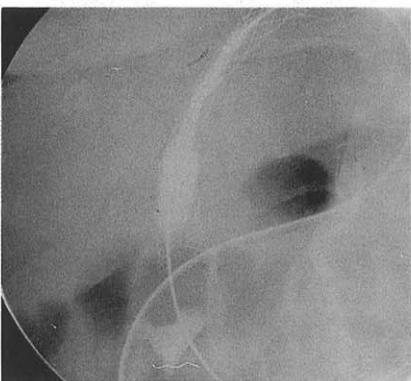


Figure 8-1 Figure 8-2 Figure8-3

First of all, we put a guide chatheter in the stent. The shunt was catheterised by a transfemoral approach revealing a narrow irregular lumen.



Figure 9-1



Figure 9-2

After balloon dilatation, we repeat endoscopy. It reveals that grade 1-2 one cordon varice and significant fundal varices are all continued one week after.

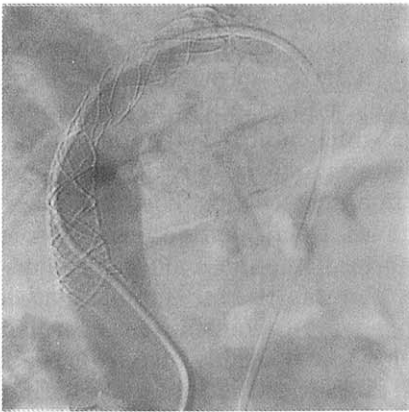


Figure 10-1

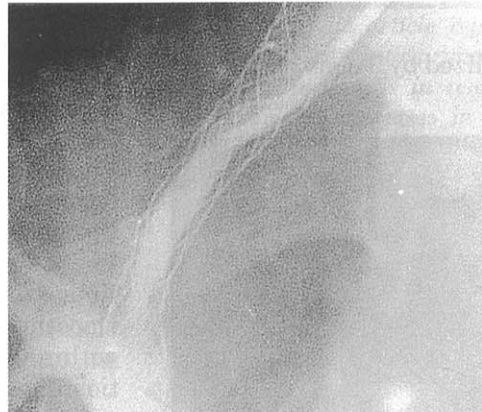


Figure 10-2

A guide catheter is put into the stent. Although balloon dilatation was performed, an optimal luminal opening could not be achieved. Thus, we decided to place a new stent into the old one. In addition, gastric varices were embolized by inserting coils into these veins.

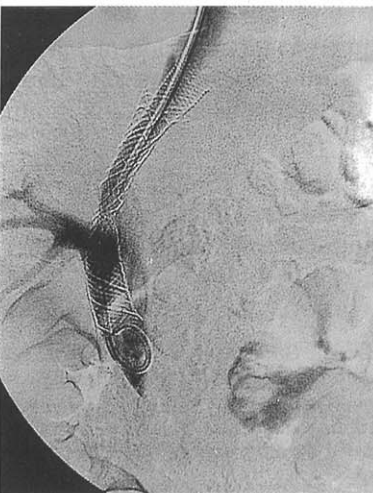


Figure11-1

A second stent is deployed inside the original with reestablishment of shunt potency.

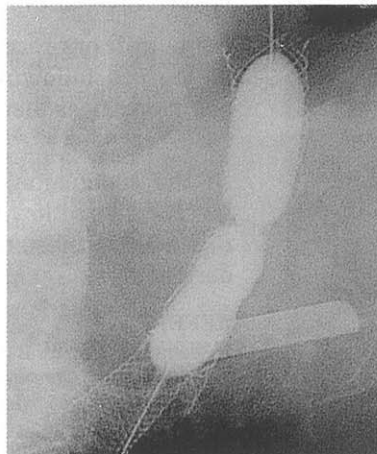


Figure 12-1

We make a new balloon dilatation.



Figure13-1

Last appearance of the second stent and the original.



Figure 14-1

Gastric varices are embolized by 3 coils.

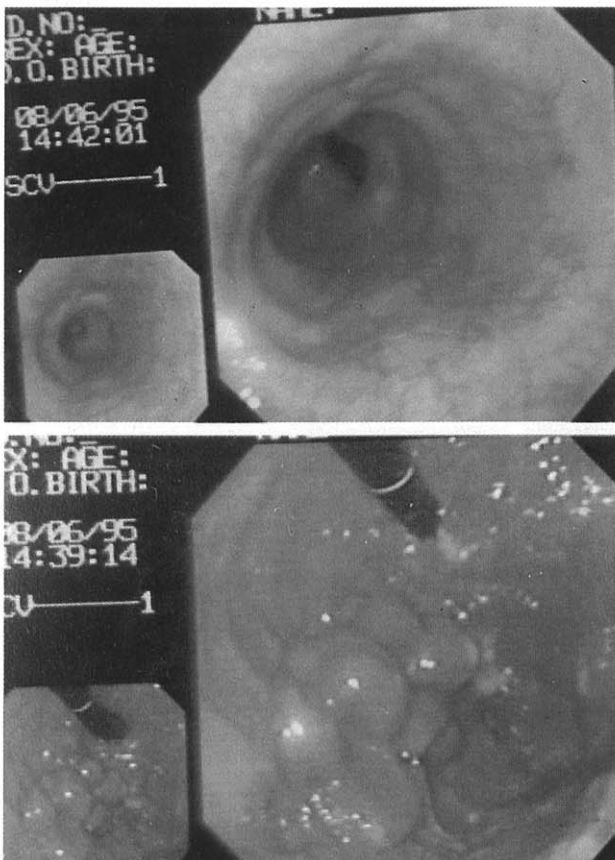


Figure 15-1 Figure 15-2

After the second intervention, control endoscopy reveals that (Grade 1) 2 cordon varice appear at the distal part of esophagus and gastric varices are present but it's appearance is smaller before the coil embolisation.

DISCUSSION

TIPSS is promising investigational technique for the management of variceal hemorrhage. Studies to data have demonstrated the procedure is an effective means of decompressing the portal venous system and controlling acute bleeding.

The successful placement of a stent produces a rapid reduction in portal-hepatic venous pressure gradient, and appears to be a much simpler and safer technique than conventional portal decompressive surgery. Preliminary results in patients with failure of sclerotherapy and gastric variceal bleeding have been encouraging. However, the incidence of complications and rates of long term patency could determine the true place of the TIPSS procedure. The long term patency of TIPSS is not yet known. Delayed shunt occlusion has occurred in some patients (2). Late shunt occlusion occurred 18 months after TIPSS in one study resulting in a lethal variceal hemorrhage (3). In another study, one case has had gastrointestinal bleeding, which occurred 102 days after the shunt was placed. Arterial portography performed at that time showed an absence of flow through the shunt (4). Delayed shunt occlusion is likely due to the formation of an exuberant neointima within the shunts. It was found that a smooth nontrombogenic neointima is formed within the shunt by 3 weeks. This histologic reaction appears to be similar to that observed within vascular grafts. The thickness of neointimal hyperplasia developing within the shunt appears to vary with time, however when this pseudointima is excessive, shunt occlusion can occur (5).

Some authors recommend embolisation of residual varices following shunt placement (2). Thus, gastric varices also were embolised by coils in our case.

In the conclusion; procedural complication rates for TIPSS are low but the true incidence and significance of these complications need to be further defined.

REFERENCES

1. Zemel G, Kotzan BT, Becker GJ, et al. Percutaneous transjugular portosystemic shunt. *JAMA* 1991; 266:390-393.
2. Coldwell DM, Moore ADA, Ben-Menachem Y, Johansen KH. Bleeding gastroesophageal varices: gastric vein embolization after partial portal decompression. *Radiology* 1991; 178:249-251.
3. Noeldge G, Richter GM, Roesle M, et al. Morphologic and clinical results of the transjugular intrahepatic portosystemic stent-shunt (TIPSS). *Cardiovasc Intervent Radiol* 1992; 15:342-348.
4. Ring J, Laker R, Roberts P, et al. Using transjugular intrahepatic portosystemic shunt to control variceal bleeding before liver transplantation. *Ann Intern Med* 1992; 116:304-309.
5. Iaberge JM. Promising new therapy for variceal bleeding. *Diagn Imag* 1992; 65:217-21.

A case of primary biliary cirrhosis with high titers of antinuclear antibody and distal ulcerative colitis in remission

Antinükleer antikor titresi yüksek primer siroz ve remisyonda distal ülseratif kolit (olgu sunumu)

Dr. Senem KÜÇÜKBAŞ¹, Dr. Cemil EKİNCİ², Dr. Nurgül ŞAŞMAZ¹

Yüksek İhtisas Hospital Gastroenterology Department¹, Ankara University Pathology² Department

ÖZET: Bu yazıda remisyonda distal ülseratif kolit ve primer biliyer sirozlu (PBS) semptomatik erkek hasta takdim edilmiştir. Serum alkalin fosfataz (AP), gama-glutamyl transpeptidaz (GGT), aspartat aminotransferaz (AST), alanin aminotransferaz (ALT) ve bilirubin seviyeleri yüksektir. Serum anti mitokondrial (AMA), M2 bant ve antinükleer antikor (ANA), immunfloresans tekniği ile yüksek titrelerde pozitif bulunurken, düz kas antikoru (SMA), negatif bulunmuştur. Laparoskopik wedge biopsi incelemesi devre II-III primer biliyer sirozla uyumlu olarak gelmiştir. Hastaya 3 ay süreyle UDCA 15 mg/kg/günbaşılanmış ve tedaviye kolşisin 0.6 mg (2x1) + UDCA ile devam edilmesine karar verilmiştir.

Anahtar kelimeler: **Primer biliyer siroz, ülseratif kolit**

A 27 year old male patient was admitted to hospital with severe itching, fatigue and jaundice. His complaints started 8 months ago with itching first and episodes mostly disturbed him at nights. Jaundice had begun only 3 weeks ago and never resolved spontaneously. It showed progression since then. He could not go to his office because of unbearable fatigue. From the history as we learned, he had been hospitalised for bloody diarrhea and corampy colics at lower abdominal area, when he was 12 years old. Biopsy taken from rectum (At Gülhane Hospital, 15 years ago) was compatible with ulcerative colitis and X-ray lower series of other colonic segments were normal. Fresh stool examinations and stool microbial cultures were negative. He was diagnosed as distal ulcerative colitis and medicated with sulfasalazine (3x1) and prednisone enema (20 mg 2x1) He

SUMMARY: This article reports a male patient, diagnosed as symptomatic primary cirrhosis (PBC) with distal ulcerative colitis in remission. Serum biochemical study showed increases in alkaline phosphatase (AP) gama-glutamyl transpeptidase (GGT), aspartate aminotransferase (AST), alanine aminotransferase (ALT) and bilirubin levels. Serum anti-mitochondrial antibody (AMA), M2 band and antinuclear antibody (ANA) were positive in high titers on immunofluorescence (IF). Smooth muscle antibody (SMA) was negative. Laparoscopic wedge biopsy specimen examination was compatible with stage II-III PBC. The patient was treated with 15 mg/kg/day UDCA for three months and planned to go on with colchicine 0.5 mg twice a day + UDCA for two years.

Key words: **Primary biliary cirrhosis, ulcerative colitis**

had had 3 episodes of activation when he was taking sulfasalazine at maintenance dose. The patient was not on therapy now for 10 years.

Physical Examination :

There was marked jaundice in sclera. Other systemic investigation revealed no abnormality.

Biochemical Investigations Were As Follows:

Hb: 14g/dL, WBC: 8500, Htc: 45, ESR: 33 mm/hr, peripheric blood smear: normal PLT: 40400, BUN: 13 mg/dL, glucose: 86 mg/dL, AST: 120 U/L (0-220), ALT: 215 U/L (0-41) GGT: 415 U/L (11-49), ALP: 1629 U/L (98-279), amilase: 146 U/L (0-220), lipase: 50 U/L (0-190), total protein: 8.9 g/L, albumin: 4.5 g/L, total bilirubine: 3.5 mg/dL (0-1), direct bilirubin: 2.8 mg/dL (0-0.3), cholesterol: 380 mg/dL (112-250), trigliserid: 198 mg/dL (50-200), AMA: (+) 1/5120, ANA: (+) 1/2560 speckled type,

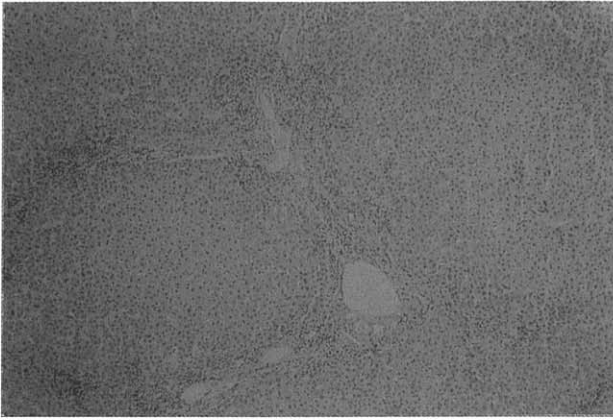


Figure 1. Forming of granuloma in zone I.

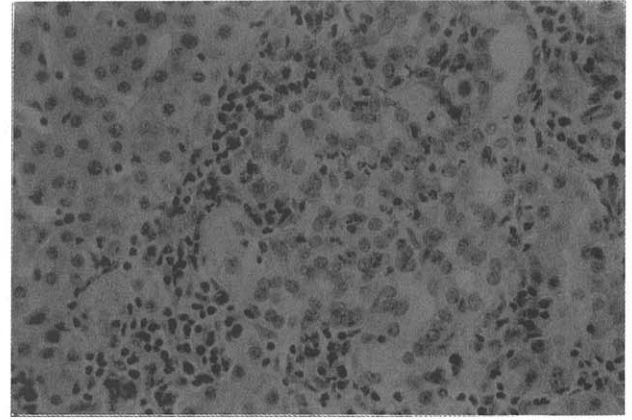


Figure 2. Cellular reaction surrounding the damaged duct including lymphocytes, plasma cells, eosinophils and histiocytes.

SMA: (-), M2 band: (+)>7 (<0.1), IgA: 2.8 g/L (0.8-4), IgG: 20.9 g/L (7-15), IgM: 6.5 g/L (0-3), HbS Ag: (-), Anti HbS (-), Anti-HAV IgM: (-), Anti-HCV (-), HCV RNA PCR: (-).

Abdominal USG: normal, ERCP: normal, Rectoscopy: normal, Rectal biopsy: Compatible with ulcerative colitis in remission (plasmocytosis at lamina propria, cryptic distortion), Colonoscopy: normal, Eosophagogastrroduodenoscopy: normal Laparoscopic wedge biopsy of liver: Fibrous tissue proliferation and lymphocytic infiltration in portal areas, piecemeal necrosis, destruction of interlobular bile ducts, damaged bile ducts infiltrated and surrounded by lymphocytes, ductular proliferation in one area. There was no bile retention in hepatocytes.

Comment: Stage II-III primary biliary cirrhosis:

HLA subtyping: HLA ABC: A3, A11, B21, B, BW, CW4, CW6, HLA DR: DR1, DR7, DRW8, DQW8, DQW1, DQW2.

DISCUSSION

We presented a male patient with primary biliary cirrhosis and distal ulcerative colitis in remission. In our case, the presence of inflammatory bowel disease, suggested primary sclerosing cholangitis (PSC). Indeed PSC may be clinically indistinguishable from PBC. However characteristic bile duct beading and irregularities were absent on endoscopic retrograde cholangiopancreatic (ERCP) examination. Besides AMA and M2 band in primary sclerosing cholangitis. Unlike studies in primary biliary cirrhosis, most studies have found the presence of classic antibodies to be un-

sual in primary sclerosing cholangitis and in a study ANA was found in 6% AMA in 5%, SMA in 11%. Studies from other centers have found some what a higher incidence of autoantibodies in PSC patients (2,3). In children with PSC the incidence of ANA seems to be similar to that reported in patients with autoimmune chronic active hepatitis (CAH) (4). Although ANA titers was also high in our case, the presence of high titers of M2 band has strongly suggested the diagnosis of PBC rather than CAH.

Hypergammaglobulinemia occurs in about 30% of patients with PSC and IgM levels were increased in 40% to 50% (1). In addition it was found that 5% of patients with PSC have eosinophilia which in some patients may be striking (5,6). IgM levels were also high in our patient but there was no eosinophilia on peripheral blood smear. If we consider the high titers of M2 band, the high levels of IgM was compatible with PBC but not PSC.

Primary biliary cirrhosis is a chronic progressive cholestatic liver disease of unknown cause and characterised by the destruction of intrahepatic bile ducts (5). The relation between PBC and genetic markers is unclear. Several studies have shown no relation between PBC and human leucocyte antigens (HLA) (6-8). Others have indicated a relation of HLADR3 and HLADRW8 (9, 10). There was six fold increase in frequency of HLADRW8 in 118 consecutive white patients with PBC referenced to the Mayo Clinic and a three fold increase in frequency of HLADRW8 in a group of 35 patients referenced to the University of California Los Angeles for liver transplantation (10,11). In our patient HLA subtyping, also

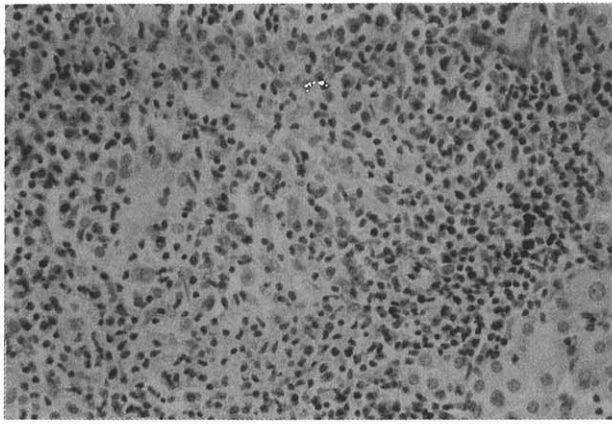


Figure 3. Destruction of a small ductuli, granulomatous reaction in portal area and piecemeal necrosis. (40x1)

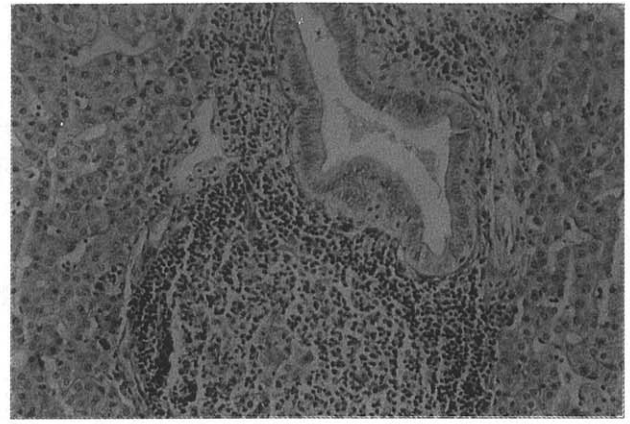


Figure 4. A lymphoid follicle and destruction of the basement membrane of a bile duct are seen in PAS stain. (40x1)

revealed a HLADRW8 pattern, which was also compatible with PBC.

On the other hand, the PBC patients are 90% female. The reason for the female preponderance is not known. Survival is the same for men and women (12). In men the disease is marked with less common pruritus at initial diagnosis, also less skin pigmentation, less autoimmune features, especially the Sicca Syndrome (12).

Non hepatic disorders are found in 69% of patients (13). Rheumatoid arthritis systemic lupus eritematosus, mixed connective tissue disease, dermatomyositis, scleroderma, CREST (Calsino-

sis, Raynaud phenomenon, Eosophageal spasm, sclerodactyly, telangiectasia), autoimmune thyroiditis, jejunal villous atrophy, autoimmune thrombocytopenia, insulin, receptor antibodies are frequent in PBC but ulcerative colitis is a rare accompaniment (13,14).

Extraintestinal biliary complications of ulcerative colitis are fatty liver sclerosing cholangitis, chronic active hepatitis, cirrhosis, pyogenic liver abscess.

In conclusion, we presented a male patient with distal ulcerative colitis and primary biliary cirrhosis which we believe is a rare association.

REFERENCES

1. Wiesner Russell, Porayko Micheal, LaRusso Nicholas. Primary Sclerosing Cholangitis. Diseases of Liver (Edited by Leon & Eugene Schiff). Section 1994; 17 p:411-426.
2. Jeffrey GP, Reed WB, Laurence BH. Primary Sclerosing Cholangitis, Clinical and immunopathological review of 21 cases. J Gastroenterol Hepatol 1990; 5:135-1409.
3. Zanli D, Schrumpf E, Crespi C. An antibody profile in primary sclerosing cholangitis. J Hepatol 1987; 5:14-18.
4. Er Shabrawi M, Wilkinson ML, Postmann B. Primary sclerosing cholangitis in childhood. Gastroenterology 1987; 92:1226-95.
5. Kaplan MM. Primary biliary cirrhosis. N Eng J. Med 1987; 316-521.
6. Dassendene MF, Dewan PJ, James OF. HLADR antigen in PBC. Gut 1985; 26: 625.
7. Galbraeth RM et al. Histocompatibility antigens in active chronic hepatitis and PBC. Br Med J1974; 3:604.
8. Johnston DE, Kaplan MM, Miller KB. Histocompatibility antigens in PBC. Am J Gastroenterol 1987; 82:1127.
9. Erulla G, Pares A et al. PBC associated with HLADRW3 Tissue Antigens 1979; 14: 449.
10. Gores GJ, Moore SB, Fischer CD. Primary Biliary Cirrhosis association with Class II Major Histocompatibility complex antigen. Hepatology 1987; 7:889.
11. Prochazka ESW, Teraseki PJ. Association of Primary Biliary Cirrhosis with HLADR5a. N Engl J Med 1990; 322: 1842.
12. Lucy MR, Nonberger JM. PBC in men Gut: 1986; 27:1373.
13. Golding RL, Smith M, Williams R. Multisystem involvement in chronic liver disease studies the incidence and pathogenesis. Am J Med 1973; 55:772.
14. Bush A, Mitchison H, Walt R et al. Primary Biliary Cirrhosis and ulcerative colitis. Gastroenterology 1987; 92:200-209.