

Çukurova Üniversitesi

SAĞLIK BİLİMLERİ DERGİSİ

Çukurova University Journal of Health Sciences



Cilt: 21

Sayı: 1-2-3

Yıl: 2005

ISSN 1300 - 4719

Çukurova Üniversitesi

SAĞLIK BİLİMLERİ DERGİSİ

Çukurova University Journal of Health Sciences



CİLT:21

SAYI:1-2-3

YIL:2005

ISSN 1300-4719

EDİTÖR

Prof.Dr.Nuran ÖĞÜLENER

EDİTÖR YARDIMCILARI

Prof.Dr.Ufuk METE

Prof.Dr.Handan ZEREN

Prof.Dr.Tamer TETİKER

Prof.Dr.Fügen YARKIN

Prof.Dr.Osman DEMİRHAN

Prof.Dr.Gülhal BOZKIR

Doç.Dr.Emin ESEN

Doç.Dr.Emine BABAR MELİKOV

SAHİBİ

Ç.Ü. Sağlık Bilimleri Enstitüsü Adına

Prof.Dr.Sait POLAT

Müdür

DÖRT AYDA BİR ÇIKAR

YAZIŞMA ADRESİ:

Ç.Ü. Sağlık Bilimleri Enstitüsü

Yayın ve Dökümantasyon

Kurulu Başkanlığı

"Sağlık Bilimleri Dergisi"

01330 Balcalı-ADANA

e.mail: sagbile@mail.cu.edu.tr

EDİTÖR
Nuran ÖĞÜLENER

EDİTÖR YARDIMCILARI

Ufuk METE
Handan ZEREN
Tamer TETİKER
Fügen YARKIN
Osman DEMİRHAN
Gülhal BOZKIR
Emin ESEN
Emine BABAR MELİKOV

YAZI İNCELEME KURULU(*)

Aynur ACAR
Caner AÇIKADA
Işık AKGÜN
Ayşe AKIN
Atilla AKKOÇLU
Tekin AKPOLAT
Doğan AKŞİT
Ekrem AKTAŞ
Firdevs AKTAŞ
Fadil AKYOL
Gülseren ARAZ
Mehmet AVCI
Cengiz BAÇA
Ali BAKI
Nurettin BAŞARAN
İrfan BATAT
Can BAYDINÇ
Kemal BAYSAL
Kadir BİBEROĞLU
Tufan BİLGİN
Erhan BİLİR
Cengiz BAYÇU
Yurdagül CANBERK
Peyami CİNAZ
Şengül ÇELEBİ
Peruze ÇELENK
Hasan ÇOLAK
Atınç ÇOLTU
Hakkı DALÇIK
Nilgün DALDAL
Alp DEMİRELLER
Necdet DOĞAN
Eker DOĞANAFŞARGİL

Hatice DURAK
Fitnat DİNGER
Nuran ELMACI
Ayhan ENACAR
Hüseyin ENDOĞRU
Yıldız ERHAN
Raif ERİŞEN
Ahmet GÖĞÜŞ
Süleyman GÖRPELİOĞLU
Sevgi GÖZDAŞOĞLU
Mustafa GÜLEÇ
Gülay GÜLLÜLÜ
Saadet GÜMÜŞLÜ
Nimet GÜNDOĞAN
Hikmet Günay GÜNDOĞAN
Orhan GÜVEN
Bilge GÖNÜL
Süleyman GÖRPELİOĞLU
Vedat HAMURYUDAN
Savaş HATİPOĞLU
Pekçan HIRGAN
Süleyha HİLMİOĞLU
Sami HİZMETLİ
Atif İNANICI
Ramazan KAHVECİ
Beki KAN
Giray KARALEŞLİ
Mustafa KARACAGİL
Aydanur KARGI
Hilmi KANSU
Kamer KILIÇ
Burhan KIRAN
Mehmet KIYAN

Fusun Öztürk KUTER
İrfan KUTLAR
Sermet KOÇ
Turgut KÖKSEL
Hülya KÖPRÜLÜ
Güven LÜLEÇİ
Aydın Eren MEMİŞOĞLU
Oktay MUTAF
Rüstem NURTEN
Rahime NOHUTÇU
Taner ONAT
Fahrettin OKSEL
Nezihî OYGUR
Kemal ÖDEV
Yaman ÖRS
Ahmet ÖZBİLGİN
Gönen ÖZCAN
Kazım ÖZDAMAR
Servet ÖZGÜR
Baria ÖZTAŞ
Süleyman ÖZYALÇIN
Serpil SALAÇIN
Yıldız SARAÇLAR
Işık SAYIN
Gülendame SAYGI
Cahide SOYDAŞ
Kadir SÜMBÜLOĞLU
Bülent SÜMERKAN
Vesile SEPİCİ
Erdal ŞAHİN
İzzet ŞAHİN
Mehmet ŞEN
Hakan ŞENTÜRK

Halit ŐİMŐEK
Ferda TAŐAR
Ferhan TEZCAN
Bilgin TİMURALP
Belma TURAN
Uğur Tarık TURAęLAR
Murat TURGAY
Emel TÜMBAY

Kamil TOKER
Őemsettin USTAęELEBI
Halis ÜNLÜ
İlhami ÜNLÜOęLU
Necdet ÜNÜVAR
Rana VAROL
Feridun VURAL
Faruk YAęCI

Mehmet YILDIRIM
Nilgün YILDIRIM
Örtgün YILDIRIM
Nurřen YORDAM
Ayřen YÜCEL
Ali Aydın ALTUNKAN

(*) Çukurova Üniversitesi Öğretim Üyeleri Yazı İnceleme Kurulumuzun doğal üyeleridir.

YAZARLARA AÇIKLAMA

1. "Çukurova Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi" Çukurova Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsünün yayın organıdır. Dergide; özgün araştırma, olgu sunumları, ön çalışma, teknik not, editöre mektup, Yüksek Lisans ve Doktora tez özetleri, kitap özetleri ve Enstitü haberleri Türkçe veya İngilizce yayımlanır.

2. Dergi dört ayda bir çıkar ve üç sayıda tamamlanır.

3. Dergide yayınlanmak üzere gönderilen yazılar, bir başka dergide yayınlanmamış veya yayınlanmak üzere gönderilmemiş olmalıdır. Çukurova Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi'nde yayınlanan yazıların telif hakkı dergiye ait olup başka bir yerde yayınlanamaz.

4. Orijinal yazılar 15, kısa deneysel raporlar 5 daktilo sayfasını geçmeyecek şekilde derlenmelidir. Metin A4 (fotokopi) kağıdının bir yüzüne, iki aralıkla IBM uyumlu bir bilgisayarda (tercihen Microsoft Word programı ile) Arial 11 boyut büyüklüğünde yazılmalı, sol ve sağda 2,5, üst ve altta 3'er cm boşluk bırakılmalıdır. Yazılar dört nüsha olarak (ve ayrıca disket veya internet ile .doc ve grafik file'leri olarak) gönderilmelidir.

5. Yabancı dilde yazılan makaleler için Türkçe başlık, Türkçe özet ve Türkçe anahtar sözcükler yer almalıdır.

6. Yayımlanan yazıların sorumluluğu yazarlara aittir.

1. Başlık:

- * Başlık : Kısa ve öz olmalı
- * Kısaltılmış başlık (ayrıca yazılmalı).
- * Yazarlar ve çalışmanın yapıldığı merkez, dergiye gönderildiği tarih. ,

2. Özetler:

- * Türkçe özet.
 - * Türkçe anahtar sözcükler.
 - * Çalışmanın İngilizce başlığı ve İngilizce özeti (abstract).
 - * İngilizce anahtar sözcükler (Key words).
- Anahtar sözcük sayısı beşi geçmemelidir. Türkçe ve İngilizce özetler, en az 100, en fazla 150

sözcükten oluşmalı ve aşağıdaki bilgileri içermelidir:

- * Çalışmanın amacı.
- * Kullanılan gereçler ve uygulanan yöntemler.
- * Bulgular.
- * Sonuç.

3. Ana Metin:

Giriş, Gereç ve Yöntem, Bulgular, Tartışma ve Sonuç.

* Kaynaklar: Metin içinde geçiş sırasına göre numaralandırılmalı, üst indis şekilde gösterilmeli ve kaynaklar bölümünde bu numaraya göre sıralanmalıdır. Kaynak vermede "Çukurova Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü TEZ YAZIM KILAVUZU" nda belirtilen kurallar geçerlidir (Bkz. <http://sbe.cu.edu.tr/>).

* Kaynaklarda tüm yazarlar belirtilir, fakat yazar sayısı ikiden çok ise metin içinde ilk yazardan sonra "ve ark veya et al" şeklinde kısaltma yapılır.

* Kaynak kısaltmalarında Index Medicus kuralları uygulanır, bu kuralların söz konusu olmadığı durumlarda derginin tam adı yazılır.

ÖRNEKLER:

Makale:

Butterworth JF, Lief PA, Strichartz GR, Pot C. The pH-dependent local anesthetics activity of diethyl minoethanol. *Anesthesiology*, 1988; 68:501-506.

Kitap:

Klug WS, Cumming MR. *Concepts of Genetics*. 4th Ed., New York: Macmillan Publishing Company, 1994.

Kitabın bir bölümü veya sayfa aralığı:

Ater MD. Bone marrow failure. In: Norton D, Oski F, eds. *Hematology of Infancy of Childhood*. Tokyo: Saunders Co, 1987:159-241.

Ackerman E, Ellis LBM, Williams LE. *Biophysical Science*. 2th Ed., New Jersey: Prentice Hall Inc, 1979: 26-47.

* Şekil ve resimler: Fazla şekil ve resimden kaçınılmalı, bütün resim ve şekiller şekil; tablolar ise çizelge olarak adlandırılmalıdır.

* Şekiller, siyah mürekkep ile parlak ve beyaz kağıda çizilmeli veya fotokopi kağıdına laser printerde basılmalı ve kıvrılmadan postalanmalıdır. Resimler ve şekiller, kağıtlara yapıştırılmayıp arkalarına, ait olduğu makale, yazarın adı, şekil numarası yumuşak kurşun kalemle yazılmalı ve metin içinde yerleri işaretlenmelidir. Şekil altı yazılar ayrı bir kağıda sıra ile yazılarak gönderilmelidir

* Resim ve şekiller, bilgisayarda yazılmış metnin içine yerleştirilerek veya ayrı-ayrı metin ve grafik File'ları halinde de gönderilebilir. Fakat metin ile birlikte resim ve şekillerin kağıda basılı orijinaleri de mutlaka gönderilecektir.

4. Son sayfa:

Yazarın yazışma adresi yer alacaktır.

Çukurova Üniversitesi SAĞLIK BİLİMLERİ DERGİSİ

İÇİNDEKİLER

Özgün Araştırma

| | |
|---|----|
| Faktör V Leiden Genotipinin Koroner Arter Hastalarında Belirlenmesinde Klasik ve Real-Time PCR Yöntemlerinin Karşılaştırılması Ebru DÜNDAR YENİLMEZ, Abdullah TULI | 1 |
| Sporda Dopıng Nebile DAĞLIOĞLU, Ahmet HİLAL, Mete Korkut GÜLMEN, | 7 |
| Hipokalemik Periyodik Paralizili Bir Hastada Postoperatif Dönemde Gelişen Solunum Depresyonu Mehmet ÖZALEVLI, Hakkı ÜNLÜGENÇ, Murat GÜNDÜZ, Ahmet DENKER, Hasan AKMAN | 13 |
| Laringel Nörofirom: Olgu Sunumu Ramazan GÜN, Süleyman ÖZDEMİR, Mete KIROĞLU, Melek ERGİN | 17 |
| Diferansiyel Renal Fonksiyonun Değerlendirilmesinde Tc-99m DMSA ve Tc-99m DTPA Sintigrafileri Gülgün BÜYÜKDERELİ, Nihal NURSAL | 21 |
| Katarakt Cerrahisinde Hasta Kontrollü Sedasyon Tekniği ile Uygulanan Remifentanil ve Propofolün Etkilerinin Karşılaştırılması Nurcan DORUK, Şebnem ATICI, Atilla ARGİN, Özay ÖZ, Egemen BILGIN, Handan BIRBIÇER, İsmail CİNEL, Ruşen ÜNLÜ Uğur ORAL | 27 |
| İleri Yaşı ve Ciddi Medikal Problemleri Olan Baş-Boyun Kanserli Hastalarda Pediküllü Pektoralis Majör Kas, Kas-Deri Flebinin Kullanımı Metin Yavuz | 33 |

Faktör V Leiden Genotipinin Koroner Arter Hastalarında Belirlenmesinde Klasik ve Real-Time PCR Yöntemlerinin Karşılaştırılması

A Comparison Between Classic and Real-Time PCR Methods to Detection Factor V Leiden Genotype in Coronary Artery Disease Patients

Ebru DÜNDAR YENİLMEZ , Abdullah TULI
Çukurova Üniversitesi Biyokimya Anabilim Dalı, ADANA,Türkiye

Geliş Tarihi: 29 Aralık 2004

Özet

Koroner arter hastalığı (KAH) tüm dünyada kadın ve erkekler arasında ölüme neden olan karmaşık bir süreç olarak tanımlanır. Farklı içerikteki çalışmalar özgün pıhtılaşma genlerinin KAH riskinde genetik bir temel oluşturacağını öne sürmektedir. Bunlardan birisi olan Faktör V genindeki Leiden mutasyonu çeşitli yöntemlerle saptanabilmektedir. Mutasyonun saptanmasında kullanılan yöntemlerden geleneksel PCR, FVL genine ait belirli bir bölgenin çoğaltılması ve restriksiyon enzimleri ile muamele edilerek jelde gösterilmesi esasına dayanmaktadır. Diğer bir yöntem olan RT-PCR ise floresan rezonans enerji transferi ilkesini kullanarak, nokta mutasyonların saptanmasında oligonükleotit erime sıcaklığını analiz etmektedir.

Çalışmamızda, geleneksel ve RT-PCR yöntemleri kullanılarak, koroner anjiyografi ile KAH'li olduğu belirlenen 117 bireyde Faktör V Leiden mutasyonuna bakılmıştır. Geleneksel PCR bireylerden 4 tanesini heterozigot bulurken, RT-PCR 11 bireyi heterozigot bulmuştur. Her iki yöntemde de homozigot mutant olguya rastlanmamıştır. İki yöntem sonuçları istatistiksel olarak karşılaştırıldığında buldukları sonuçlar arasında anlamlı fark bulunmuştur (p=0,003).

Bu bilgiler ışığında, RT-PCR'nin daha fazla heterozigot olgu bulması, hızlı ve kontaminasyon

riskinin az olması gibi özellikleri göz önüne alındığında, FVL mutasyonu ve başka mutasyonları saptamada bu yöntemin kullanılmasının daha yararlı olacağı düşüncesindeyiz.

Anahtar sözcükler: Faktör V Leiden, PCR, koroner arter hastalığı, yöntem karşılaştırma, RT-PCR.

Abstract

Coronary artery disease (CAD) is a complex process that causes mortality in both men and women all over the world. Conflicting studies have suggested that mutations in specific coagulation genes may provide a genetic base for CAD risk. One of them is the "Leiden" mutation in Factor V gene and it could be detected by various methods. The conventional PCR method that detects FVL mutation, involves the restriction enzyme digestion of PCR-amplified fragment of Factor V gene. The other method is RT-PCR which uses the fluorescence energy transfer principle and detects the point mutations by analyzing oligonucleotide melting temperatures.

We investigated 117 individuals who were determined CAD(+) after the coronary angiography. The number of heterozygote cases were 4 in conventional PCR, and 11 in RT-PCR. There were no homozygote mutant samples in our study. When the

methods compared by statistical analysis the difference between them was found significant ($p=0,003$).

According to these results, we believe that it can be useful to examine FVL mutation and other mutations by RT-PCR because of its sensitivity and speed.

Keywords: Factor V Leiden, PCR, coronary artery disease, method comparison, RT-PCR.

Giriş

Koronar arter hastalığı (KAH), kalbi besleyen damarların daralması ile seyreden kompleks biyolojik bir süreç olarak tanımlanmaktadır¹. Türkiye'de de kalp hastalıkları ölüm nedenlerinin başında yer almaktadır². KAH'na neden olabilen pek çok major ve minör genetik risk etmeni ortaya konmuştur^{3,4}. Bu minör risk etmenlerinden birisi de Faktör V genindeki nokta mutasyonlarından birisi olan ve FV molekülünün aminoasit diziliminde 506. sıradaki Arginin (Arg veya R)'i Glutamine (Glu veya Q) dönüştüren Faktör V Leiden mutasyonudur (R506Q)^{3,5,6,7}. Geleneksel "polymerase chain reaction" (PCR) yöntemi kullanılarak yapılan çalışmalarda, Faktör V mutasyonu ve Koronar Arter Hastalığı (KAH) arasındaki ilişkilendirme hala tam olarak açıklığa kavuşturulamamıştır^{4,7,8,9}. Faktör V mutasyonunun (Faktör V Leiden; FVL) saptanmasında geleneksel PCR yanı sıra, PCR yöntemine dayalı; "Real-time" PCR (RT-PCR), "Real-Time" floresan PCR, allel spesifik PCR, "single nucleotide polymorphism" analizleri gibi daha hızlı ve güvenilir olduğu düşünülen yöntemler kullanılmaktadır¹⁰⁻¹³. Literatürdeki çalışmalarda, Real-time PCR'ye (RT-PCR) dayalı mutasyon analizlerinin, geleneksel PCR yöntemine göre daha avantajlı olduğu gösterilmiştir^{14,15}.

Geleneksel PCR tekniğinde, PCR sonrası işlemler zahmetli olmasına karşın; çağdaş RT-PCR sistemleri amplifikasyon sürecindeki kinetik analizlerin hızlı bir şekilde sonuçlanmasına olanak tanımaktadır^{16,17}. Geleneksel PCR ve RT-PCR karşılaştırıldığında, doğruluk, tekrarlanabilirlik

yönünden ikinci yöntemin birinciye göre avantajlı yönleri olmasına rağmen, maliyet yönünden dezavantajlı olduğunu ileri süren çalışmalar bulunmaktadır^{14,18}.

Yaptığımız çalışmada, KAH'li ve kontrol bireylerinde Faktör V Leiden mutasyonunu geleneksel PCR ve RT-PCR yöntemlerini kullanarak belirleyip, yöntemleri karşılaştırmak ve elde edilen sonuçların birbiriyle uyumuna bakmak amaçlanmıştır.

Materyal Metod

Örnekleme. Çalışma grubu, 6 aylık bir süreç içinde Tıp Fakültesi Kardiyoloji AD'de KAH ön tanısı ile anjiyografiye alınan 221 bireyden oluşmaktadır. Koronar anjiyografi sonucunda, sol anterior inen, sağ veya sirkümfleks koronar arter ya da bunların birincil dallarının iç çapında %50 daralma saptanan 117 birey KAH(+) grup olarak çalışmaya alınmıştır¹⁹.

DNA Ekstraksiyonu. Moleküler analizde kullanılacak olan DNA'lar Na-EDTA'lı tüpteki tam kan lökositlerinden Poncz Yöntemine göre izole edilmiştir²⁰.

Geleneksel PCR. Gen amplifikasyonu yapılırken Faktör V geninin 10. ekzonuna uygun primer dizileri kullanılmıştır²¹. Faktör V geni 10. eksonunun amplifikasyonu 50µL'lik PCR karışımında, forward primeri (5'-CAG GCA GGA ACA ACA CCA TG-3') ve reverse primeri (5'-CTT GAA AAT GCC CCA TTA-3') 10 pmol, 100 ng DNA, 100 µmol/L her bir dNTP'ler, 0,25 Ünite Taq polimeraz (Sigma) olmak üzere yapılmıştır. PCR amplifikasyon protokolü, denatürasyon basamağı (94°C'de 2 dakika 30 saniye), yapışma (55°C'de 50 saniye) ve uzama (72°C'de 30 saniye) olmak üzere toplam 35 döngü olarak gerçekleştirilmiştir²¹. PCR işleminden sonra %2'lik agaroz jel elektroforezi ile amplifikasyon kontrolü yapılmıştır²¹.

PCR ürünleri Restriksiyon fragment length polimorfizm (RFLP) analizi ile *MnlI* restriksiyon enzimi (Fermentas) kullanılarak genotiplendirilmiştir²¹. Son hacim 20 µL olacak şekilde 2,5 Ünite *MnlI* ile 1x

olacak şekilde üretici firma tamponu içinde bir gece inkübasyondan sonra örnekler %16'lık PAGE'de yürütülerek genotipik özellikleri belirlenmiştir²¹. Örnekler elektroforez akım şiddeti 15 volt/ 5cm olacak şekilde 90 dakika yürütülmüş, etidyum bromidle (%5) boyanarak, UV translüminatörde incelenmiştir.

RT-PCR. RT floresans PCR protokolü (*LightCycler*, Roche) ile Faktör V genotipleme, mutasyon 1691 yöresinde, 506. pozisyonda, G→A değişimi gözlenen polimorfik bölgeyi içeren kit (Roche, Mannheim, Germany) kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Kit içinde bulunan 3 tüpten 1. tüpte; mutasyona özgü primerleri içeren karışım ve floresan maddeyle işaretli hibridizasyon problemleri, 2.tüpte; Taq polimeraz, tampon ve dNTP'ler, 3. tüpte; heterozigot kontroller bulunmaktadır. Genomik DNA 1 µL kullanılarak son hacim toplam 10 µL olacak şekilde hazırlanmıştır. PCR'da toplam 45 döngü uygulanmıştır. Başlangıç aşamasında 95°C'de 60 saniye ısınma işleminden sonra, 95°C'de 0 saniye denatürasyon, 55°C'de 10 saniye yapışma ve primer uzaması için 72°C'de 10 saniye olarak gerçekleştirilmiştir^{14,24}.

İstatistiksel Analiz. İstatistik analiz yapılırken Mc Nemar Testi ile iki PCR yöntemi sonuçlarının birbirine uyumlu olup olmadığına bakılmıştır.

Bulgular

Geleneksel PCR sonucunda, KAH'li FVL mutasyonu taşıyıcısı olan 4 bireye rastlanmış (Şekil 1), 113 birey bu mutasyon taşımadığı bulunmuştur. RT-PCR yönteminde ise KAH'li 11 birey FVL taşıyıcısı bulunmuş ve 106 bireyin normal genotipe sahip olduğu gözlenmiştir. Her iki yöntemde de homozigot mutant olguya rastlanmamıştır (Çizelge1).

Çizelge 1. Kullanılan iki yöntemde gözlenen genotip analiz sonuçları.

| | FVL Normal n (%) | FVL Heterozigot n (%) |
|----------------|---------------------|--------------------------|
| Geleneksel PCR | 113 (%96,6) | 4 (%3,4) |
| RT-PCR | 106 (%90,6) | 11 (%9,4) |

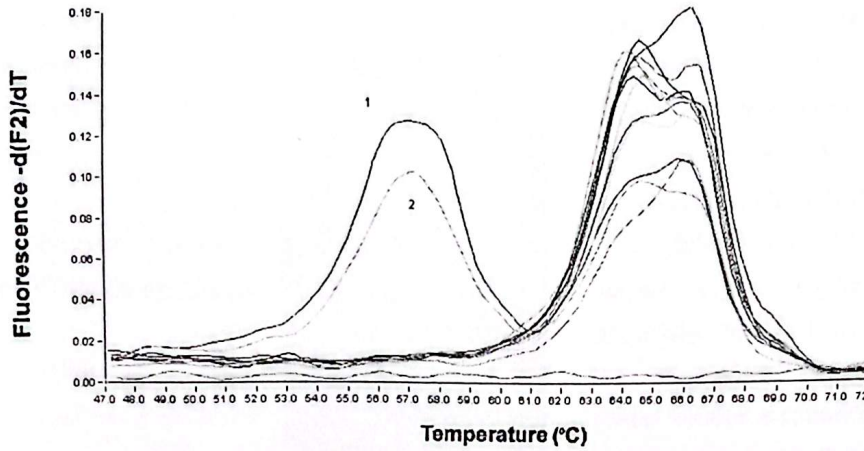


Şekil 1. Geleneksel PCR-FVL'nin *Mnl* ile genotiplendirilmesi. 1 numaralı kuyu DNA ladder (Fermentas) marker, 2 ve 3 normal tip, 4 heterozigot taşıyıcı. Normal bireylerde; 163, 118 ve 36 bp uzunluğunda üç bant izlenmektedir. Heterozigot bireylerde ise bu üç bant dışında, 163 ve 118 bp'lik bantlar arasında 154 bp'lik bir bant da görülmektedir. Homozigot bireylerde 118 bp'lik bant ortadan kalkmaktadır.

Faktör V Leiden genotipleri RT-PCR erime eğrisi analizi ile belirlenmektedir. FVL için erime eğrileri için diferansiyel analizleri (-dF/dT) Şekil 2'de görülmektedir. Erime pikleri normal genotipte, mutant problemlerle eşleşen hatalı dizilere sahip mutant genotipe göre daha yüksek T_m'e sahip homolog diziler içermektedir. Her iki diziyi de içeren örnekler (heterozigot genotip), homozigot normal ve mutant örneklerle aynı sıcaklıkta iki pik verirler (Çizelge 2). Şekil 2'de 1 ve 2 numara ile gösterilen örnekler iki pikten dolayı heterozigot olarak belirlenmiştir.

Çizelge 2. *LightCycler*'da FVL mutasyonuna göre genotip analizi yapılan örneklerin erime sıcaklıkları ve verdikleri pik sayısı.

| Kalıp DNA genotipi | Erime Sic. Pik sayısı | Erime Piki T _m 'leri | Erime pikleri arası ΔT |
|--------------------------|-----------------------|---------------------------------|------------------------|
| Normal genotip | 1 | 65° C | - |
| Heterozigot genotip | 2 | 57° C, 65° C | 8° C |
| Homozigot mutant genotip | 1 | 57° C | - |



Şekil 2. FVL heterozigot ve normal örneklerin *LightCycler*'de erime eğrileri analiz sonuçları.

Yapılan istatistik analizlerle iki yöntem karşılaştırılmış, Mc Nemar Testi ile analiz sonucunda RT-PCR ve geleneksel PCR yöntemlerinin FVL mutasyonu sonuçlarının birbiriyle uyumlu olmadığı saptanmıştır ($p=0,003$). Geleneksel PCR, RT-PCR'nin heterozigot bulunduğu 11 olgunun sadece 3 (%27,3) tanesini heterozigot bulmuştur. Bir tane olgu da geleneksel PCR'da heterozigot bulunurken RT-PCR'de bu olgu normal gözlenmiştir (Çizelge 3).

Çizelge 3. FVL mutasyonunun geleneksel ve RT-PCR yöntemleri ile çalışıldığında bulunan sonuçlar ve yüzdeleri.

| | RT-PCR | | |
|------------------------|-------------------|------------------------|--------------|
| Geleneksel PCR | FVL Normal, n (%) | FVL Heterozigot, n (%) | Toplam |
| FVL Normal, n (%) | 105 (%92,9) | 8 (%7,1) | 113 (%96,6) |
| FVL Heterozigot, n (%) | 1 (%0,9) | 3 (27,3) | 4 (%3,4) |
| Toplam | 106 (%90,6) | 11 (%9,4) | 117 (%100,0) |

Tartışma

Kalp hastalıkları, Amerika Birleşik Devletleri'nde ve gelişmekte olan ülkelerde kadın ve erkeklerin bir numaralı ölüm nedenlerinin başında yer almaktadır^{4,5,22,23}. Minör risk faktörleri arasında adı geçen fakat hala tartışılmakta olan FVL ve KAH ilişkisi bizim çalışmamızda iki ayrı yöntemle çalışılmıştır. RT-PCR yöntemi, floresan rezonans enerji transferi ilkesini kullanmaktadır²⁴. Tekli nokta mutasyonlarını saptamak için oligonükleotit erime sıcaklığını analiz etmektedir^{24,25}. Çalışmamızda Faktör V Leiden mutasyonu hem RT-PCR hem de geleneksel PCR yöntemi kullanılarak toplam 117 KAH'li bireyde

bakılmıştır. Geleneksel PCR yönteminde 4 birey FVL heterozigot bulunurken, RT-PCR yönteminde heterozigot sayısı 11 olarak saptanmıştır. Geleneksel PCR'de bulunan 4 heterozigot örnekten birisi RT-PCR'de normal olarak bulunmuştur. Her iki yöntemle de homozigot mutant bireye rastlanmamıştır. Yöntem karşılaştırılırken yapılan istatistik analizde Mc Nemar testi ile RT-PCR ve geleneksel PCR yöntemleriyle yapılan çalışma sonuçlarının birbirine uyumuna bakılmış ve farklı bulunmuştur ($p=0,003$).

Geleneksel PCR ve RT-PCR yöntemleri arasındaki temel fark hız ve kolaylık olarak ele alındığında, RT-PCR analizlerinin daha kolay ve hızlı

sonuç vermesi bir avantaj olarak görülmektedir^{14,25}. Geleneksel PCR, kimi zaman DNA saflaştırma işlemlerine gerek duymakta, bunu PCR takip etmekte, restrüksiyon endonükleazlarla bir gece kesim işlemi ve jel elektroforezinin ardından sonuç alınmaktadır. RT-PCR analizinde ise bütün bu süreç ortalama iki saat gibi kısa bir sürede gerçekleştirilerek sonuç alınabilmektedir.

RT-PCR yüksek derecede DNA saflaştırma işlemlerine gereksinim duymamakta, basit ve hızlı DNA ekstraksiyon yöntemlerini kullanabilmektedir²⁴. Amplifikasyon ve analiz basamakları PCR ürünü manipülasyonuna ihtiyaç göstermeden aynı kapillerde gerçekleşmektedir. RT-PCR döngüsü aynı kapalı kapiller tüp içinde gerçekleştiğinden, elle kontaminasyon ve tanımlamada hataları azalmakta hatta ortadan kalkmaktadır²⁴.

Çalışmamızda elde ettiğimiz veriler göz önüne alındığında iki yöntemin de FVL mutasyonunu saptama açısından arasında önemli farklar olduğu görülmektedir. RT-PCR'nin son dönemlerde birçok çalışmada geleneksel PCR'ye tercih edilmesinin başlıca nedenleri arasında, bu yöntemin sonuca ulaşırken zaman yönünden daha avantajlı olmasının yanında, kontaminasyon riskini en aza indirecek şekilde çalışma ilkesine sahip olması sayılabilir^{24,25}. Geleneksel PCR, PCR sonrası işlemlerin uzaması, kontaminasyon riski olması gibi nedenlerle cazibesini kaybetmiş gibi görünse de RT-PCR'den daha ucuz olması ve açık bir sistem olmasından dolayı, her zaman her yerde çalışabilir olması nedeniyle avantajlı yanları da vardır. RT-PCR'nin dezavantajlı olduğu nokta pahalı ve kite bağımlı bir sistem olmasıdır. Buna rağmen FVL mutasyonu heterozigot olguları geleneksel PCR'den daha çok yakalayabilmiş olmasının önemi yadsınmaz.

Sonuç

1. Geleneksel PCR ve RT-PCR yöntemlerinin karşılaştırıldığı bu çalışmada verilerimizden elde ettiğimiz sonuçlar doğrultusunda RT-PCR'nin diğer geleneksel yöntemlere göre daha güvenilir, daha az örnek kullanımı ve PCR sonrası işlemlerin olmaması gibi üstünlükleri bulunmaktadır.

2. RT-PCR sisteminin geleneksel PCR'a göre diğer avantajları ise (1) Kontaminasyona engel olması (kapalı tüp sistemi PCR ürünlerinin kontaminasyon riskini azaltır). (2) Hız bakımından RT-PCR sistemi ortalama birkaç saat gibi bir sürede sonuç verirken, geleneksel PCR enzim kesimi ile beraber iki günü bulmaktadır. Bu da çok sayıda örnek çalışıldığında çok fazla zaman kaybına neden olmaktadır. Kısaca RT-PCR hızlı, güvenilir, doğru ve kullanımı kolay olup, tekli nokta mutasyonlarını saptamada rahat kullanılan bir yöntemdir.

3. Sonuçlara baktığımızda heterozigot olguların 7 tanesinin geleneksel yöntemle normal gibi sonuç vermiş olması, bugüne kadar bu yöntemle yapılmış çalışmalarımız sonucunda KAH ile FVL ilişkisinin anlamsız çıkmış olma nedeninin yöntemden kaynaklanmış olabileceğini düşündürmektedir.

4. Bu bilgiler ışığında FVL mutasyonu için RT-PCR yönteminin, geleneksel yöntemlere göre daha fazla pozitif sonuç bulması yanında daha hızlı sonuç vermesi, az örnek kullanması ve daha az kontaminasyon riski taşıması gibi özelliklerden dolayı FVL ve diğer mutasyon saptama çalışmalarında bu yöntemin kullanılması önerilebilir.

Kaynaklar

1. Jameson JL, Collins FS. Principles of Molecular Medicine.,1st Ed., New Jersey:Humana Press Inc., 1998;133-140
2. Kök Hasan Klinik Kardiyoloji 2. baskı, İstanbul:Nobel Tıp Kitapevleri Ltd.Şti., 2002; 201-214.
3. Salazar LA, Hirata MH, Giannini SD, Forti N, Diament J, Lima TM, Hirata RDC. Seven DNA polymorphisms at the candidate genes of atherosclerosis in Brazilian women with angiographically document coronary artery disease. *Clinica Chemica Acta*, 2000; 300:139-149.
4. Kodolitsch Y, Reed E, Rogan PK. Splice-site mutations in atherosclerosis candidate genes relating individual information to phenotype. *Circulation*, 1999; 100:693-699.
5. Cheitlin MD, Sokolow M, McIlroy MB. *Clinical Cardiology*. 6th. Ed., USA: Prentice-Hall International Inc, 1993:147-247.
6. Kök H. *Klinik Kardiyoloji*. 2. Baskı, Konya: Nobel Tıp Kitapevleri Ltd.Şti., 2002:201-214.

7. **Eichner JE, Dunn ST, Perveen G, Thompson DM, Stewart KE, Stroehla BC.** Apolipoprotein E Polymorphism and Cardiovascular Disease: A HuGE Review. *American Journal of Epidemiology*, 2002; 155:487-495.
8. **Mahley RW, Weisgraber KH, Innerarity TL, Rall SC.** Genetic Defects in Lipoprotein Metabolism. *JAMA*; 1991; 265:78-83.
9. **Mahley RW, Palaoğlu KE, Atak Z, Pepin JD, Langlois AM, Cheung V, Onat H, Fulks P, Mahley LL, Vakar F, Özbayrakçı S, Gökdemir O, Winkler W.** Turkish Heart Study: lipids, lipoproteins and apolipoproteins. *Journal of Lipid Research*. 1995; 36:839-859.
10. **von Ahsen N, Schutz E, Armstrong VW, Oellerich M.** Rapid detection of prothrombotic mutations of prothrombin (G20210A), factor V (G1691A) and methylenetetrahydrofolate reductase (C677T) by real time fluorescence PCR with the LightCycler. *Clin Chem* 1999; 45: 694-696.
11. **Lev I, Patrushev, Elena S, Zykova, Alexei L, Kayushin, Maria D, Korosteleva, Anatoly I, Miroshnikov, Igor N, Bokarew, Stanislav G, Leont'ev, Valery M, Koshkin and Evgeny S. Severin.** New DNA Diagnostic System for Detection of Factor V Leiden *Thrombosis Research* 1998; 92:251-259.
12. **Gregory J, Tsongalis, Bobbi-Jo Rainey, and Kathleen A. Hodges** A Novel Technology Used in the Interrogation of Nucleic Acid Sequences for Single-Nucleotide Polymorphisms *Experimental and Molecular Pathology*. 2001; 71, 222-225.
13. **Rupf S, Merte K, Kneist S, Al-Robaly S, Eschrich K.** Comparison of different techniques of quantitative PCR for determination of *Streptococcus mutans* counts in saliva samples. *Oral Microbiol Immunol* 2003; 18: 50-53.
14. **Attila G, Tanrıverdi K, Acartürk E, Kayrın L, Başlamışlı F.** Evaluation of The Real-Time PCR Analysis of Apolipoprotein E Gene Codon 112 and 158 Polymorphisms. *Türk Biyokimya Dergisi*, 2002; 3: 89-93.
15. **Yokeş MB, Gül Ö, Başak AN.** A Methodological Comparison Between RFLP Analysis and LightCycler Technology-ApoE Genotyping Using The ApoE Mutation Detection Kit. *Biochimica*. 2001; No.4: 17-19.
16. **Ririe KM, Rasmussen RP, Wittwer T.** Product differentiation by analysis of DNA melting curves during the polymerase chain reaction. *Anal Biochem* 1997; 245: 154-160.
17. **Morrison TB, Wels JJ, Wittwer CT.** Quantification of low copy transcripts by continuous SYBR-Green I monitoring during amplification. *Biotechniques*. 1998; 24: 954-962.
18. **R. Huber E, Kunisch B, Glück R, Egerer S, Sickinger R.W, Kinne** Comparison of conventional and real-time RT-PCR for the quantitation of jun protooncogene mRNA and analysis of junB mRNA expression in synovial membranes and isolated synovial fibroblasts from rheumatoid arthritis patients. *Z Rheumatol*, 2003; 62:378-389.
19. **Bozkurt A, Toyaklı H, Acartürk E, Tuli A, Çaylı M.** The Effects of hyperhomocysteinemia on the presence, extent, and severity of coronary artery disease. *Japanese Heart Journal (Jpn Heart J)*, 2002; 3: 357-368.
20. **Solowiejzk D, Herpel B, Moty Y, Schwartz E, Surrey S.** Construction of human gene library from small amounts of peripheral blood. Analysis of β -like globin genes. *Hemoglobin*, 1982; 6:27-36.
21. **Russeva MG, Janakiev PJ, Kirov SA, Paskaleva ID, Kremensky IM, Penner JA, Hasouna HS, Ganey VS.** A simple method for detection of factor V R506Q (Leiden) mutation in dried blood spots. *Clinica Chimica Acta*, 1999; 284:89-92.
22. **Bertina RM, Koeleman BPC, Koster T, Rosendaal FR, Dirven RJ, Ronde H, van der Velden PA, Reitsma PH.** Mutation in blood coagulation factor V associated with resistance to activated protein C. *Nature*, 1994; 369:64-67.
23. **Kültürsay H.** Koroner Kalp Hastalığı, Primer ve Sekonder Koruma. 1. Baskı, İstanbul: ARGOS İletişim Hizmetleri Reklamcılık ve Tic. A.Ş., 2001.
24. **Pennaneac'h C, Camilleri R, Gardiner C, Mackie IJ, Machin SJ.** Medicines and Healthcare products Regulatory Agency Evaluation of the Roche LightCycler (PCR) System Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency, Crown Copyright. 2003; 1-44.
25. **Kate E. Templeton, Sitha A. Scheltinga, A. Willy Graffelman, Jolanda M. van Schie, Jantine W. Crielaard, Peter Sillekens, Peterhans J. van den Broek, Herman Goossens, Matthias F. C. Beersma, and Eric C. J. Claas** Comparison and Evaluation of Real-Time PCR, Real-Time Nucleic Acid Sequence Based Amplification, Conventional PCR, and Serology for Diagnosis of *Mycoplasma pneumoniae*. *Journal Of Clinical Microbiology*, 2003; 41: 4366-4371.

Yazışma adresi:

Arş.Gör. Ebru DÜNDAR YENİLMEZ
 Ç.Ü.Tıp Fakültesi Biyokimya ABD.
 01330 Balcılı-ADANA
 edundar@cu.edu.tr

Sporda Doping Doping In Sport

Nebile Dağlıoğlu, Ahmet Hilal, Mete K.Gülmen
Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Adli Tıp Anabilim Dalı
Adana,Türkiye

Geliş Tarihi: 27 Nisan 2005

Özet

Doping, fiziksel ve zihinsel performansı artırmak amacıyla yasaklı maddelerin ve yöntemlerin kullanılması olarak tanımlanır. Doping kullanımı spor ahlakına aykırı olup, yasadışı kabul edilmektedir. Sporcuların performanslarını arttırmak için yasaklanmış maddeleri ve yöntemleri kullanmaları ile elde edebilecekleri haksız avantajlardan ve bu maddelerin sporcu sağlığında oluşturacağı zararlı etkilerden korumak için, doping, Uluslararası Olimpiyat Komitesi (IOC) tarafından yasaklanmıştır. IOC her yıl hangi maddelerin ve yöntemlerin yasaklı olduğunu bildiren bir doping listesi yayınlamaktadır.

Sporda doping yapma, bir ilaç suistimalidir. Teknolojinin gelişmesi ile birlikte doping maddelerinin çeşitliliği de artmaktadır. Bu nedenle doping maddelerinin biyolojik materyalden analizi toksikolojik olarak önem kazanmaktadır.

Anahtar sözcükler: Doping, uluslararası olimpiyat Komitesi, toksikolojik analiz, ilaç suistimali.

Abstract

Doping is defined as, using forbidden drugs and methods to enhance physical and mental performance. Doping is an illegal problem which is also contrary to sport ethics.

Athletes use prohibited substances and methods to improve their athletic performance. This substances and methods are prohibited by International Olympic Committee (IOC) to protect athlete healty and prevent unfair competition in sports.

IOC setup a list of doping agents and prohibited methods forbidden annually.

Doping is also drug abuse. Besides technological development the variety an number of doping agents are increase. Therefore doping agents detection in biological samples is getting more important in toxicological aspect.

Key words: Doping, international olympic committee, toxicological analysis, drug abuse.

Giriş

Yarışmak ve kazanmak, insanlık tarihi kadar eskidir. İlkel toplumlarda ki kazanma psikolojisi modern toplumlarda da yerini korurken aynı zamanda ekonomik ve sosyal statü kazanımlarını da sağlamaktadır. Tarih boyunca sporcular, vücutlarını çok iyi çalışan makinelere çevirecek olan yiyecekleri ve bunların dozlarını bulmak için çabalamışlardır. Eski Yunanlı güreşçiler, kas yapmak amacıyla bol miktarda et yemişlerdir. Eski savaşılar, savaşta cesaret kazanmak amacıyla halüsinojenik mantarlar kullanmışlardır¹.

İlaçların sporda yaygın olarak kullanılması 1960'larda başlamıştır². Daha etkili, daha seçici ve daha az toksik ilaçların aranması, vücudun biyokimyasal, fizyolojik ve psikolojik fonksiyonlarını iyileştirebilen güçlü ajanların bulunmasını sağlamıştır. Bundan sonra da bazı atletler, bu kimyasal ajanlarla, çok sıkı çalışma ve eğitim ile zor başaracakları bir performansı, artırıcı özellikleri olduğunu

farketmişlerdir. Bu atletler, performanslarını arttırmak için en spesifik ilacı seçebileceklerini düşünmüşlerdir.

Performansın artırılması amacıyla, doğal yetenek ve antrenmanın yanısıra yasaklanmış çeşitli yöntemler ve maddelerin kullanılması "doping" olarak adlandırılır. Doping, hem ahlaklı ve adil oyun anlayışına uymaması nedeni ile spor etiğine aykırıdır, hem de sporcunun sağlığını bozması ve ölüm riski taşıması açısından tehlikelidir³.

İlaçların sporda suistimal edilmeleri, ilk kez 1964 Tokyo Olimpiyat Oyunlarında rapor edilmiştir. Sporda ilaç suistimalinin yasaklanmasına karşı ilk yasal düzenlemeler, 1963'de Fransızlar tarafından getirilmiş ve bunu 2 yıl sonra Belçika izlemiştir. Uluslararası Olimpiyat Komitesi'nin (IOC) Tıbbi Komisyonu ise, ilaç suistimalini önlemek amacıyla 1967'de kurulmuştur. 1968 Meksika Olimpiyat Oyunlarında ilk resmi doping kontrolü yapılmıştır. Sporculardan toplanan idrar örneklerinde analizler yapılmıştır. 1970' li yıllarda ilaç kullanımı ile bir sporcunun ölümü sonucu, yarışma dışında da sporcuların doping maddelerini kullanmaları yasaklanmıştır.

Testesteronun 1930 yıllarda sentezlenmesi ile birlikte anabolik steroidler de sporda yerini almıştır. 1988 Kore Olimpiyatları'nda Kanadalı sporcu Ben Johnson'un anabolik steroid kullanıldığının anlaşılması, spor dünyasında şok etkisi yaratmıştır. Anabolik steroidlerin yan etkileri (akne, kolesterol yükselmesi, klitoris büyümesi, ödem, koroner arter hastalığı, fetus hasarı, sarılık, karaciğer rahatsızlığı, karaciğer tümörleri, büyüme geriliği, sarılık, fetus hasarı v.b.) ve kullanımlarının artması ile ciddi sağlık problemleri ortaya çıkmaktadır^{4,5}.

IOC 1980 yılından itibaren her yıl içeriği yenilenmek üzere doping listesi yayınlamaya başlamıştır. Bu listede doping olarak kabul edilen ilaçlar ve kullanımı yasaklı yöntemler bulunmaktadır ve liste her yıl yenilenmektedir. İlk IOC listesi, sadece stimulanları ve narkotik analjezikleri içeriyordu. Teknolojinin gelişimine bağlı olarak bu maddelerin tesbiti kolay olunca, anabolik steroidler kullanılmaya başlanmıştır ve 1974 yılında anabolik steroidler de IOC listesine eklenmiştir. IOC tarafından 2005 yılında yayınlanan liste Çizelge 1' de verilmektedir⁶.

1999 yılına kadar anti-doping çalışmalar IOC tarafından organize ediliyordu. Anti-Doping organizasyonlar, daha yaygın ve etkili bir şekilde çalışmalarını sürdürebilmek için, Dünya Anti-Doping Ajansı'nın (WADA) kurulmasını gerçekleştirmişlerdir. 2002 yılında WADA, IOC ve diğer kuruluşlar, sporcu sağlığı için tehlike oluşturabilecek gen dopingini de yasaklı yöntemler listesine eklemiştir.

IOC tarafından 2005 yılında yayınlanan listeye göre doping sınıfları ve yöntemleri:

I. Doping Sınıfları:

- A. Uyarıcılar,
- B. Narkotik analjezikler,
- C. Anabolik ajanlar,
- D. Diüretikler,
- E. Peptid ve glikoprotein hormonları ve benzerleri.

II. Doping Yöntemleri

- A. Oksijen transferinin artırılması kan dopingi, yapay oksijen taşıyıcıları ve plazma genişleticileri,
- B. Farmakolojik, kimyasal ve fiziksel işlemler,
- C. Gen dopingi.

III. Kullanımı Kısıtlı Olan İlaçlar:

- A. Alkol,
- B. Marihuyana,
- C. Lokal anestezipler,
- D. Kortikosteroidler,
- E. Beta blokörler.

Uyarıcılardan amfetaminler 1950-1960'lı yıllarda yaygın olarak kullanılmaya başlanmış ve bu yıllarda özellikle bisikletçiler arasında ölümle sonuçlanan birçok kazalar meydana gelmiştir. 1960 Roma Olimpiyatları'nda bisikletçi Knud Jensen ölmüş ve postmortem kan örneklerinde amfetamin tesbit edilmiştir. Amfetamin kullanan sporcularda genellikle şiddetli baş ağrıları, uykusuzluk, huzursuzluk ve akut zehirlenme durumlarında arteriyel hipertansiyon, kardiyak fonksiyon bozuklukları, kaslarda kasılmalar, kompa oluşur⁷. Sporcularda dayanıklılığı artırmak ve yorgunluğu azaltmak için kafein kullanımı yaygındır. IOC kafeini ancak idrarda 12 µg/ml'i aştığında doping olarak kabul etmektedir⁸.

Narkotik analjeziklerden morfin, kokain, esrar v.b. maddelerin IOC ve bazı spor organizasyonları

tarafından yasaklanmıştır. 1986'da bir beyzbolcu ve 1987'de de bir basketbolcunun kokaine bağlı ölümleri dikkatleri sporcuların kokain kullanımı üzerine çekmiştir⁸. Anabolik ajanların sporcular tarafından performans artırıcı olarak kullanıldıkları ilk kez 1954 yılında Rus erkek ve kadın sporcuların yeni keşfedilen bir anabolik ajanı kullanmalarının ortaya çıkması ile anlaşılmıştır⁹. Anaboliklerin idrar testleri yaygın olduğundan, sporcular alternatif doping maddesi olarak büyüme hormonu kullanmaktadırlar. Yüksek dozda büyüme hormonları bazı sağlık problemlerine yol açmaktadır. Birçok yayında kanser riskinin arttığı bildirilmiştir¹⁰.

Sporcular genellikle diüretiklerin anti-ödem etkisinden yararlanıp kısa sürede kilo vermek için kullanmaktadırlar. Ayrıca idrar doping testlerinde çıkan maddelerin kısa sürede konsantrasyonunu düşürmek için de kullanılmaktadır. IOC, diğer doping testlerini bozduğu gerekçesiyle diüretiklerin kullanımını yasaklamıştır. Beta blokörlerin başlıca etkileri kardiyovasküler sistem üzerinedir. Atıcılık, kayak, otomobil yarışçılığı gibi spor dallarında sporcular tarafından kullanılmaktadırlar. 1993 yılında IOC tarafından kullanımı kısıtlı ilaçlar sınıfına girmiştir¹¹.

Doping Maddelerinin Analiz Yöntemleri

Son 20 yılda sporcuların sadece büyük ulusal ve uluslararası yarışmalarda değil, aynı zamanda çoğu uluslararası spor federasyonları tarafından organize edilen spor olaylarında rastgele kontrol edilmeleri rutin bir işlem haline gelmiştir. İlaçların analiz edilmeleri için laboratuvarlar kurulmuş ve bu laboratuvarlarda gerçekleştirilen analizlerin olabildiğince en yüksek standartları garanti etmesi amacıyla bu tip laboratuvarların ruhsatlandırılması için sistemler oluşturulmuştur. Dünyada 33 adet akredite doping kontrol merkezi bulunmaktadır⁶.

Günümüzde doping kontrol merkezlerinde kullanılan yöntem ve cihazlar son derece gelişmiştir ve bu yöntemler IOC tarafından belirlenmektedir. Kullanımı yasak olan ilaçlardan stimülanlar ve narkotik analjezikler Gaz Kromatografi-Kütle Spektrometresi (GC/MS) ile, anabolik ve maskeleyici ajanlar GC/MS

ve Gaz Kromatografi-Yüksek Ayırıcılı Kütle Spektrometresi (GC/HRMS) ile, anabolik steroid metabolitleri GC/HRMS ile, diüretikler Yüksek Basınçlı Sıvı Kromatografisi (HPLC) ve GC/MS ile, peptit hormonlardan bazıları Enzim İmmünoassay yöntemi ile, glukokortikosteroidler HPLC ile, beta blokörler GC/MS sistemi ile analiz edilmektedir^{12,13}.

Doping kontrolünde testosteron/epitestosteron (T/E) oranına bakılarak sporcu tarafından testosteron alınması hakkında önemli bir bilgi edinilebilir. Normal insanlarda bu oran 6'dan küçüktür. 1982 yılından bu yana T/E oranının 6'dan büyük olması, IOC tarafından pozitif sonuç olarak kabul edilmektedir¹². Ayrıca diğer endojen steroid oranlarına bakılarak da anabolik steroid alınıp alınmadığına karar verilebilmektedir. Çünkü dışarıdan alınan bir anabolik steroid vücuttan atıldıktan sonra bile endojen steroidlerin baskılanması devam etmektedir. Bu nedenle sporculardan üç ay boyunca ve ayda en az bir kez olmak üzere yarışma dışı numune alımı gerçekleştirilmelidir. Bu araştırma sonuçları rapora eklenmelidir.

Doping analizlerinde biyolojik materyal olarak idrar kullanılmaktadır. Kan dopinginin yasaklı listeye girmesi ile 2000 yılı Sydney Olimpiyatlarında idrar örneklerine ilave olarak kan örnekleri de alınmıştır.

Ülkemizdeki Durum

Ülkemizde ise ilk doping analizi 1947 yılında at yarışlarında başlamıştır. Önce Ankara Üniversitesi Veteriner Fakültesi'nde atlarda metodik ve devamlı yapılan doping analizleri, 1951 yılından itibaren Etlik Veteriner Bakteriyoloji ve Seroloji Enstitüsü'nde açılan yeni bir laboratuvara taşınmış ve halen aynı yerde yapılmaktadır.

Sporcularda doping problemlerinin çözülmesi ve ülkemizde düzenlenen ulusal ve uluslararası doping analizlerinin yapılabilmesi için 1988 yılında Hacettepe Üniversitesi ile Beden Terbiye Genel Müdürlüğü arasında bir protokol imzalanmıştır. Bu anlaşmaya göre, Hacettepe Üniversitesinde Eczacılık Fakültesi'nde " Doping Kontrol Merkezi" kurulmuştur. Bu merkez 2002 yılında akredite olarak diğer doping kontrol merkezleri arasına girmiştir¹².

Çizelge 1. IOC tarafından belirlenmiş olan 2005 yılı kapsamlı doping maddeleri listesi

| I. Kullanımı Yasak Olan Maddeler | B- NARKOTİK | 10. Cyclothiazide |
|----------------------------------|----------------------------|-----------------------------------|
| A-UYARICILAR | ANALJEZİKLER | 11. Dichlorphenamide |
| 1. Adrafinil | 1. Alphaprodine | 12. Ethacrynic |
| 2. Amfepramone | 2. Anileridine | 13. Etazolil |
| 3. Amiphenazole | 3. Buprenorphine | 14. Flumethiazine |
| 4. Amphetamine | 4. Dextromoramide | 15. Furosemide |
| 5. Amphetaminil | 5. Dextropropoxyphene | 16. Hydrochlorothiazide |
| 6. Benzphetamine | 6. Diamorphine (heroin) | 17. Hydroflumethiazide |
| 7. Caffeine | 7. Dipipanone | 18. Indapamide |
| 8. Cathine | 8. Hydrocodone | 19. Mannitol |
| 9. Chlorphentermine | 9. Etioheptazine | 20. Mefruside |
| 10. Clobenzorex | 10. Ethymorphine | 21. Mersalil |
| 11. Clorprenaline | 11. Levorphanol | 22. Methylclothiazide |
| 12. Cocaine | 12. Methadone | 23. Polythiazide |
| 13. Cropropamide | 13. Morphine | 24. Probenecid |
| 14. Crothetamide | 14. Nalbuphine | 25. Quinethazone |
| 15. Dimethamphetamine | 15. Pentazocine | 26. Spironolactone |
| 16. Ephedrine | 16. Pethidine | 27. Triamterene |
| 17. Etafedrine | 17. Phenazocine | 28. Trichloromethiazide |
| 18. Ethamivan | 18. Propoxyphene | E- PEPTİD |
| 19. Ethylamphetamine | 19. Trimeperidine | HORMONLAR VE |
| 20. Etilefrin | C- ANABOLİK AJANLAR | ANALOGLARI |
| 21. Fencamfamine | 1. ANDROJENİK | 1. Chor.gonadotrophin |
| 22. Fenethylamine | ANABOLİK | (HCG) |
| 23. Fenfluramine | STERÖİDLER | 2. Corticotrophin |
| 24. Fenproporex | 1. Bolasterone | (ACTH) |
| 25. Furfenorex | 2. Boldenone | 3. Erythropoetin (EPO) |
| 26. Heptaminol | 3. Clostebol | 4. Human growth |
| 27. Mefenorex | 4. Danazol | hormone (HGH) |
| 28. Mephentermine | 5. Dehydrochlormeth.tes. | F-MASKELEYİCİ |
| 29. Mesocarb | 6. Dihydrotestosterone | AJANLAR |
| 30. Methamphetamine | 7. Drostanolone | 1. Epitestosterone |
| 31. Methoxyphenamine | 8. Fluoxymesterone | 2. Probenecid |
| 32. Methylendioxyamphetamine | 9. Formebolone | II. Kullanımı Kısıtlı Olan |
| 33. Methylephedrine | 10. Mesterolone | ilaçlar |
| 34. Methylphenidate | 11. Metenolone | A. Alkol |
| 35. Morazone | 12. Methandienone | B. Marihuana |
| 36. Nikethamide | 13. Methandriol | C. Lokal anaestezikler |
| 37. Norfenfluramine | 14. Methyltestosterone | D. Kortikosteroidler |
| 38. Parahydroxyamphetamine | 15. Mibolerone | 1. Betamethasone |
| 39. Pemoline | 16. Nandrolone | 2. Cortisone |
| 40. Pentetrazole | 17. Norethandrolone | 3. Dexamethasone |
| 41. Pentylene tetrazole | 18. Oxandrolone | 4. Fluocinolone |
| 42. Pentlenetetrazole | 19. Oxymesterone | acetonide |
| 43. Phendimetrazine | 20. Oxymetholone | 5. Fluoromethalone |
| 44. Phenmetrazine | 21. Stanozolol | 6. Hydrocortisone |
| 45. Phentermine | 22. Testosterone | 7. Methylprednisolone |
| 46. Pholedrine | 23. Trenbolone | 8. Paramethasone |
| 47. Pipradol | 2. BETA-2 | acetate |
| 48. Prolintane | AGONİSTLER | 9. Prednisolone |
| 49. Propylhexedrine | 1. Clenbuterol | 10. Prednisolone |
| 50. Pseudoephedrine | 2. Fenoterol | acetate |
| 51. Pyrovalerone | 3. Salbutamol | 11. Triamcinolone |
| 52. Salbutamol | 4. Salmeterol | 12. Triamcinolone |
| 53. Strychnine | 5. Terbutaline | acetonide |
| 54. Terbutaline | D-DİÜRETİKLER | E- BETA BLOKÖRLER |
| | 1. Acetazolamine | 1. Acebutolol |
| | 2. Amiloride | 2. Alprenolol |
| | 3. Bendroflumethiazide | 3. Atenolol |
| | 4. Benzthiazide | 4. Betaxolol |
| | 5. Bumetanide | 5. Bisoprolol |
| | 6. Canrenone | |
| | 7. Chlormerodrin | |
| | 8. Chlorothiazide | |
| | 9. Chlorthalidone | |

Ülkemizde de kabul edilen Lozan Bildirgesi'ne (1999) göre, doping maddelerini veya yasaklanmış yöntemleri ilk kez kullanan sporcular için uygulanacak ceza, sporcuların tüm yarışmalardan iki yıl süre ile men edilmesidir. Ancak, özel ve ayrıcalıklı durumlarda Uluslararası Spor Federasyonları'nın ilgili kurullarınca ele alınmak üzere, ilk kez doping kullanan sporcular için uygulanacak olan iki yıl yarışmalardan men cezasında farklı uygulamalar yapılabilir. Ek cezalar veya farklı ölçüm kriterleri ortaya konabilir. Doping Mücadelede Olimpik Hareket İlkelerini zedeleyen ve suçlu bulunan antrenör ve idarecilere çok daha büyük cezalar uygulanabilir¹⁴.

Sonuç

Birçok sporcu için kazanmak en büyük hedeftir ve bu yüzden sportif performansı artıracak metodların ya da maddelerin kullanımı da önem kazanmaktadır. Ancak kazanılanların yanısıra kaybedilenlerin de ne kadar fazla ve önemli olduğunun öncelikle sporcular tarafından bilinmesi gerekmektedir.

Sporcuların doping maddelerinden beklediği başlıca yarar, fiziksel ve ruhsal gereksinimlerini karşılamaktır. Özellikle günümüzde spor anlayışının ticari ve siyasi rekabete dönüşmüş olması, karşılaşma sonuçlarının ulusal ya da bireysel prestije dönüşmesi ya da elde edilecek başarı karşılığında astronomik kazançların elde edilmesi gibi çok sayıda faktör, sporcuların bir kısmını yasa dışı yollara itebilmektedir.

İlaç ve benzeri maddelerin amaçlarının dışında sporcularda performansı artırmak için çoğu kez yüksek dozlarda kullanılmaları toksikolojik yönden önem taşımaktadır. Birçok sporcu bilinçsiz ve yanlış ilaç kullanımı sonucu yaşamını yitirmiştir. Sağlığın kaybedilmesi yanında, dopingin saptanması durumunda sportif faaliyetlerin yasaklanması ile yoğun emeğin boşa gitmesi ve sporcunun kaybı söz konusudur.

Dopingin adli yönünde, doping maddesi kullanan sporcunun belirlenmesi önem taşımaktadır. Biyolojik materyalde analiz sonucunda sporcuda doping maddesi tesbit edilirse yasal işlem başlatılır. Diğer bir yönü ise doping kullanımına bağlı meydana gelen psikolojik etkiler sonucu oluşan saldırganlık ve suç eğiliminin artmasıdır. Ayrıca doping maddelerini

sağlayanlar hakkında da hukuki işlemlerin yapılması gerekmektedir¹⁵.

Doping maddesi sayılan ilaç listesi oldukça kabarık olduğundan sporcular, özellikle reçetesiz satılan ilaçları kullanırken dikkat etmeleri gerekmektedir. Örneğin antianjinal, antimigren tedavide kullanılan propranolol atıcılıkta el titremelerinin giderilmesi amacıyla doping olarak kullanılabilir. Yine antigripal bir ilaç Aferin (psödoefedrin) kullanıldığı için bazı sporcular ceza almıştır.

Sporda dopingi engellemenin en önemli yolu, sporcular, teknik direktörler, antrenörler, aileler ve tıp doktorlarına eğitim programları düzenleyerek doğru bilgilenmelerini sağlamaktır.

Kaynaklar

- 1) Dökmeci İ. Toksikoloji-Zehirlenmelerde Tanı ve Tedavi. 3. Baskı, İstanbul. Nobel Tıp Kitabevi, 2001:526-548.
- 2) Sirtari C, Kuhlmann J, Tillement JP, Vrhavac B, Reidenberg M. *Clinical Pharmacology*. England: McGraw-Hill, 2000, 847-852.
- 3) Fraser AD. The Canadian Centre for Ethics in Sport and Doping Control in Canada. The International Association of Forensic Toxicologists Meeting, Cracow, 1999.
- 4) Bahrke MS, Yesalis CE. Abuse of anabolic androgenic steroids and related substances in sport and exercise. *Current Opinion in Pharmacology*, 2004; 4:614-620.
- 5) Ieshner AI. Anabolic steroids abuse. *NIDA Research Monography*, 1999. Erişim Tarihi: 18.10.2004.
- 6) World Anti-Doping Agency (WADA). www.wada-ama.org. Erişim tarihi: 10.3.2005
- 7) Levine B. *Principles of Forensic Toxicology*. 2nd Edition, AACC Press, WDC, 2003:246-247.
- 8) Botre F. Drugs of abuse and abuse of drugs in sportsmen: the role of in vitro models to study effects and mechanisms. *Toxicology in vitro*, 2003; 17:509-513.
- 9) Barutçu S. Doping amacı ile kullanılan bazı konjuge anabolik steroidlerin gaz kromatografisi-kütle spektrometresi ile biyolojik materyalden analizi. Yüksek lisans tezi, Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Ankara, 1996.
- 10) Jenkins P. Doping in sport. *The Lancet*, 2002; 360:99-100.
- 11) Verroken M. Drug use and abuse in sport. *Bailliere's Clinical Endocrinology and Metabolism*, 2000; 14(1):1-23.

- 12) **Türkiye Doping Kontrol Merkezi.** www.tdkm.hacettepe.edu.tr. Erişim tarihi:16.04.2005
- 13) **Müller RK. Grosse J. Thieme D. Lang R. Teske J. Trauer H.** Introduction to the application of capillary gas chromatography of performance-enhancing drugs in doping control. *Journal of Chromatography A*, 1999. 843: 275-285.
- 14) **Sporda Doping Lozan Bildirgesi (1999).** www.sporbilim.com. Erişim Tarihi: 20.05.2005.

- 15) **Ferner RE.** *Forensic Pharmacology*. New York: Oxford University pres,1996;180-180-184.

Yazışma adresi:

Kim.Yük.Müh.Nebile DAĞLIOĞLU
Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi
Adli Tıp AD. ADANA

Hipokalemik Periyodik Paralizili Bir Hastada Postoperatif Dönemde Gelişen Solunum Depresyonu

Postoperative Respiratory Depression In A Patient With Hypokalemic Periodic Paralysis

Mehmet ÖZALEVLI, Hakkı ÜNLÜGENÇ, Murat GÜNDÜZ, Ahmet DENKER, Hasan AKMAN

Çukurova Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Anesteziyoloji Anabilim Dalı, ADANA-Türkiye

Geliş Tarihi: 28 Nisan 2005

Özet

Hipokalemik periyodik paralizi epizodik kas güçsüzlüğü ve ciddi paralizik ataklarla karakterize otozomal dominant bir hastalıktır. Yirmiyedi yaşındaki erkek hasta mikrognati tanısıyla mandibüler osteotomi ve internal plak yerleştirilmesi amacıyla hastahaneye başvurdu. Operasyon süresince herhangi bir problemi olmayan hastada ekstübasyondan yaklaşık 5 dakika sonra retrosternal ve interkostal çekilmeler ve stridor ile birlikte solunum sıkıntısı gelişti ve bunu solunum arresti izledi. Entübe edilmesine karşın bradikardisi gelişen hastada daha sonra kardiyak arrest gelişti. Potasyum replasmanına yanıt alınan hasta ileri takip ve tedavi amacıyla reanimasyon ünitesine alındı.

Bu olguda temel sonuçlar; hipokalemik periyodik paralizi postoperatif kas güçsüzlüğüne ve ölüme yol açabilen solunum depresyonuna neden olabilir. Eğer erken tanı konur ve uygun bir şekilde tedavi edilirse sekel bırakmadan iyileşir. Bu nedenle bir olguda postoperatif dönemde derin bradikardi ile birlikte görülen solunum depresyonunda hipokalemik periyodik paralizi akılda tutulmalıdır.

Anahtar sözcükler: Hipokalemik periyodik paralizi, vocal kord paralizi, kardiyak arrest, solunum depresyonu.

Abstract

Hypokalemic periodic paralysis is a autosomal dominant condition of intermittent episodes of muscle weakness and sometimes severe paralysis. In this case, a 27-year-old man was admitted for mandible osteotomy and internal plaque placement because of micrognathia. At the end of operation, five minutes after endotracheal extubation, retrosternal and intercostal stridors was developed following respiratory depression and then, apne developed. Patient was not ventilated with the face mask, therefore, intubated immediately. Although intubated, bradycardia was developed within a few minutes and then cardiac arrest developed. Patient, responded to the potassium replacement, was transferred for further research and therapy to intensive care unit (ICU). The main conclusion of this case is that hypokalemic periodic paralysis cause postoperative muscle weakness and respiratory depression which can be fatal. If recognised earlier and treated appropriately, patients recover without any clinical sequellae. Therefore, hypokalemic periodic paralysis should be kept in mind in any postoperative respiratory depression with profound bradycardia.

Keywords: hypokalemic periodic paralysis, vocal cord paralysis, cardiac arrest, respiratory depression

Giriş

Hipokalemiik periyodik paralizi epizodik kas güçsüzlüğü ve ciddi paralitik ataklarla karakterize otozomal dominant bir hastalıktır. Kas hücre membranlarının iyon kanallarında disfonksiyon sonucu gelişir. Pek çok ailede hastalık 1q31-32. kromozomla ilişkilidir. Defektif olan CACNL1A3 geni iskelet kaslarında dihidropiridine duyarlı L-tipi kalsiyum kanallarını kodlar¹. Kas güçsüzlüğü ve paralitik ataklar sıklıkla adölesan çağda başlamakla birlikte 10 yaş altında da gelişebilir. Süresi birkaç saatle bir gün arasında değişir. Ataklar arası süre ise günler ve yıllar olarak belirtilmektedir. Ataklar arasında kas fonksiyonları normaldir. Kas güçsüzlüğü olduğunda serum potasyum düzeyi azalmıştır. Ataklar arasında ise serum potasyumu normal olarak ölçülür. Kas güçsüzlüğü ve paralizi sıklıkla kol ve bacaklarda olmakla birlikte göz kasları, solunum ve kalp kasları da tutulabilir. Solunum ve kalp kaslarının tutulumu fatal seyredebilir. Atakları karbonhidrattan zengin bol tuzlu beslenme, alkol ve insülin kullanımı, ekzersiz uygulaması tetikleyebilir^{2,3}.

Olgu

Mikrognati tanısıyla mandibüler osteotomi ve internal plak yerleştirilmesi planlanan 27 yaşındaki erkek hastanın operasyon öncesi değerlendirmesinde mallampati testinin 3 olması dışında kas güçsüzlüğü gibi önemli bir hikaye yoktu. Hastaya cerrahi uygulamadan 30 dakika önce 0.1 mg.kg⁻¹ midazolam ile premedikasyon yapıldı. Anestezi indüksiyonu spontan solunum korunarak % 7 konsantrasyonda sevofluran, % 34 O₂+ % 66 N₂O karışımı ile, anestezi idamesi ise % 2 konsantrasyonda sevofluran, % 34 O₂+ % 66 N₂O karışımı ile sağlandı. Maske ile ventilasyondan emin olunduktan sonra, hasta 1 mg kg⁻¹ süksinilkolin uygulanarak entübe edildi ve asiste ventilasyon uygulandı. Laringoskopi sırasında vokal

kordlar normal ve abdüksiyonda görülüyordu. Operasyon süresince herhangi bir problemi olmayan hastada nöromuskuler blok, operasyon bitimini takiben atropin (0.015 mg kg⁻¹) ve neostigmin (0.05 mg kg⁻¹) ile antagonize edilerek ekstübe edildi. Ekstübasyondan yaklaşık 5 dakika sonra hastada retrosternal ve interkostal çekilmeler ve stridor ile birlikte solunum sıkıntısı gelişti. Maske ile ventilasyon denendi ancak yeterli ventilasyon sağlanamadı. Hasta yeniden entübe edildi ve ventilasyonu sağlandı. Yeterli ventilasyona karşın bradikardisi gelişen hastaya atropin ve adrenalin uygulandı ancak bradikardi düzelmedi. Bradikardisi derinleşen olguda kısa süre sonra kardiyak arrest gelişti. Kardiyopulmoner resüstasyon uygulanmaya başlandı. Resüstasyon sırasında alınan kan gazı örneğinde arteriyel potasyumun 1,9 mEq.L⁻¹ olduğunun görülmesi üzerine potasyumlu mayi (60 mEq.L⁻¹) replasmanına başlandı. İnfüzyonun başlamasından yaklaşık 5 dakika sonra kardiyak ritim yeniden oluştu ve hasta ileri takip ve tedavi amacıyla reanimasyon ünitesine alındı.

Reanimasyon ünitesinde hastaya tidal volüm 8 ml/kg, frekans 10/dakika ve PCO₂ 32-36 mmHg olacak şekilde aralıklı pozitif basınçlı ventilasyon ve PEEP başlandı. Sedasyon amacıyla propofol (2-3 mg.kg⁻¹.h⁻¹) başlandı. Reanimasyon ünitesinde yatışının 2. gününde yapılan bilgisayarlı beyin tomografisinde yaygın beyin ödemi ve iskemik değişiklikler tespit edildi. Dördüncü gün yapılan EEG' de ise sol hemisferde ensefalopati ile uyumlu yavaş dalga formları rapor edildi. Reanimasyon ünitesinde hipoksik iskemik ensefalopati tanısı alan hasta, yatışının 30. gününde septik şok nedeniyle kaybedildi.

Tartışma

İki tip hipokalemiik periyodik paralizi bildirilmiştir: paralitik ve miyopatik form. Paralitik form ataklarla karakterizedir³. Akut paralitik krizler bazen bir kaç saat bazen de bir kaç günde sonlanır. Bu olguda paralitik kriz ekstübasyondan 5 dakika önce başlamış ve potasyum infüzyonuna (30 mEq.sa⁻¹) karşın 48 saat devam etmiştir. Olguyu uyanık bir şekilde ekstübe etmemize karşın solunum sıkıntısı geliştikten sonra maske ile ventilasyon sağlanamaması bilateral vokal kord

paralizini düşündürdü. Endotrakeal entübasyon girişimi sırasında vokal kordların addüksiyonda gözlenmesi vokal kordların paralizisi ile ilişkili olabileceği tezini destekledi. Rosen ve arkadaşları hipopotasemik periyodik paralizili bir olguda görülen bilateral vokal kord paralizisi ile ilgili bir olguyu yayınlamışlardır⁴.

Kramer ve ark. tarafından yayınlanan olgu sunumunda paralitik ataklarda CPK ve LDH enzimlerinin miyokardiyal fraksiyonlarının arttığı, ciddi bradikardi ve sol ventrikül yetmezliği geliştiği bildirilmiştir⁵. Bizim olgumuzda da tedaviye dirençli ciddi bradikardi ile birlikte sol ventrikül yetmezliğini takiben kardiyak arrest gelişti. Kardiyak ritim ancak potasyum replasmanı sonrasında sağlanabildi⁵.

Bu olgu sunumunda çıkarılacak sonuçlar, hipokalemik periyodik paralizisi postoperatif kas güçsüzlüğüne ve ölüme yol açabilen solunum depresyonuna neden olabilir. Eğer erken tanı konur ve uygun bir şekilde tedavi edilirse sekel bırakmadan iyileşir. Bu nedenle bir olguda postoperatif dönemde derin bradikardi ile birlikte görülen solunum depresyonunda hipokalemik periyodik paralizisi akılda tutulmalı ve kardiyopulmoner resüstasyona yanıt alınamayan olgularda hipopotaseminin de bir etken olabileceği akıldan çıkarılmamalıdır.

Kaynaklar

- 1-Ruff RL. Insulin acts in periodic hypokalemic paralysis by reducing inward rectifier K current. *Neurology* 1999;53:1556-1563
- 2-Levitt, Jacob MD; Cochran, Patrick PhD, CSD; Jankowiak, Janet MD Attacks of immobility caused by diet or exercise The mystery of periodic paralyses. *Neurology*. November 9, 2004; 63(9):E17-E18,
- 3-Davies, N. P. MD; Eunson, L. H. BSc; Samuel, M. MD; Hanna, M. G. MD Sodium channel gene mutations in hypokalemic periodic paralysis: An uncommon cause in the UK. *Neurology*. 5 October 9, 2001; (7):1323-1325.
- 4-Rosen CA, Thomas JP, Anderson D. Bilateral vocal cord paralysis caused by familial hypokalemic periodic paralysis. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 1999;120(5):785-786.
- 5-Kramer LD, Cole JP, Messenger JC, Ellestad MH. Cardiac dysfunction in a patient with familial hypokalemic periodic paralysis. *Chest* 1979;75(2):189-192

Yazışma adresi:

Yard. Doç. Dr.Mehmet ÖZALEVLI
Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi
Anesteziyoloji AD. Balcalı-ADANA
Tel: (322) 3386742
E-posta:ozalevli@cu.edu.tr

Laringeal Nörofibrom: Olgu Sunumu

Laryngeal Neurofibroma: A Case Report

¹ Ramazan Gün, ¹ Süleyman Özdemir, ¹ Mete Kiroğlu, ² Melek Ergin

¹Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Kulak Burun Boğaz Hastalıkları Anabilim Dalı ADANA-Türkiye

²Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı ADANA-Türkiye

Geliş Tarihi: 08 Haziran 2005

Özet

Laringeal nörofibrom oldukça nadir görüldüğünden dolayı tanısında zorlukla karşılaşılabilir. Larinkste en sık ariepiglottik plika ve ventriküler banttandır. Ses kısıklığı, disfaji ve nefes darlığına neden olabilir. Bu çalışmada, nefes darlığı ve ses kısıklığı şikayetleri ile kliniğimize başvuran, direk laringoskopisinde sağ ariepiglottik pilikadan kaynaklanan ve histopatolojik olarak nörofibrom tanısı alan, iki defa CO₂ lazerle eksizyon uygulanan ve kitlenin nüks etmesi üzerine lateral faringotomi yoluyla total kitle eksizyonu yapılan 19 yaşında bayan hasta literatür ışığında tartışılarak sunulmuştur.

Anahtar sözcükler: CO₂ lazer, larinks, lateral faringotomi, nörofibrom

Abstract

Laryngeal neurofibroma, which develops mostly from aryepiglottic fold and ventricular bands is a rarely seen case, that's why some difficulties may be encountered in the diagnosis of it.

It may cause hoarseness, dysphagia and dyspnea. A 19 -years- old female patient with hoarseness, dysphagia and dyspnea complaints applied to our clinic. In the laryngeal examination of the patient we determined a neurofibroma arisen from right aryepiglottic fold. In this study, the patient to whom total mass excision performed via lateral

pharyngotomy approach after the relapsing in spite of CO₂ laser excision twice had been presented with literature reviews.

Keywords: CO₂ laser, larynx, lateral pharyngotomy, neurofibroma

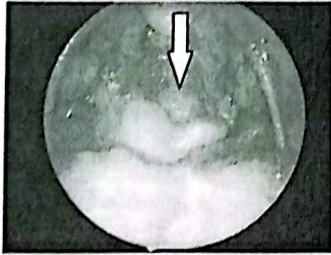
Giriş

Laringeal nörofibrom, 2 ile 60 yaşları arasında görülebilen nadir bir patolojidir^{1,2}. Pleksiform ve soliter olmak üzere iki tipte olabilir³. Laringeal nörofibromlar en sık supraglottik bölgeye yerleşirler. Bu bölgede en sık terminal sensöriyal pleksustan zengin olan ariepiglottik pilikadan kaynaklanırlar⁴. Her iki cinste de görülebilir¹. Yavaş büyüme gösterip uzun yıllar boyunca semptom vermeyebilirler. Ses kısıklığı, seste boğukluk, stridor ve yutma güçlüğüne neden olabilirler.^{2,5-8} Kitle büyüme gösterdikçe semptomlarda artışa ve vokal kordda paralizye neden olabilir. Laringeal nörofibromlar nadir görüldüğünden dolayı yanlış tanı ihtimali yüksektir. Laringoskopik muayene, bilgisayarlı tomografi (BT) ve manyetik rezonans görüntüleme (MR) tanıda faydalıdır.⁹ Tedavisi cerrahi eksizyondur. Bu makalede laringeal soliter nörofibrom olgusu literatür ışığında tartışıldı.

Olgu Sunusu

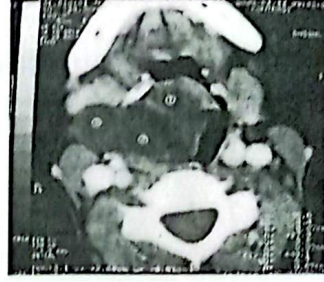
On dokuz yaşında bayan hasta ses kısıklığı, nefes darlığı şikayetleri ile 2002 yılında kliniğimize başvurdu. Yapılan indirekt laringoskopik muayenede;

sağ arlepiglottik pilka ve ventriküler banttın kaynaklanıp hava pasajında daralmaya neden olan, sağ vokal kordun değerlendirilmesini engelleyen düzgün yüzeyli kitle mevcuttu. Hastanın çekilen boyun BT'sinde supraglottik düzeyde sağ arlepiglottik pilka ve ventriküler banttın kaynaklanan kitlesel oluşum mevcuttu. Nörofibromatozis açısından yapılan sistemik taramada başka bir patolojik bulguya rastlanmadı. Hastaya genel anestezi altında CO₂ lazer ile kitle eksizyonu yapıldı. Spesimenin histopatolojik sonucu soliter nörofibrom olarak rapor edildi. Postoperatif dönemde semptomları düzelen ve herhangi bir komplikasyon görülmeyen hasta kontrollere gelmek üzere taburcu edildi. Ancak hasta yaklaşık 15 ay sonra aynı şikayetler ile tekrar kliniğimize başvurdu. Yapılan indirekt laringoskopide ve BT'de aynı yerde kitlesel oluşum tespit edildi. Bunun üzerine hastaya ikinci defa CO₂ lazer ile kitle eksizyonu yapıldı. Operasyondan bir yıl sonra hastada aynı şikayetlerle başvurması üzerine yapılan indirekt laringoskopik muayenede aynı bölgede kitlesel oluşumun tekrar oluştuğu (Şekil 1) ve boyunda sağ submandibuler glandın hemen altında 2x1 cm büyüklüğünde ağrısız, yarı mobil kitle olduğu görüldü.



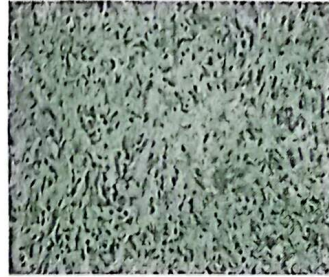
Şekil 1: Preoperatif indirekt laringoskopik muayenede supraglottik bölgeyi daraltan kitlesel oluşumun görünümü (ok işareti).

BT'sinde sağ ariepiglottik pilka ve ventriküler banttın kaynaklanıp laterale doğru ekspansiyon gösteren kitle mevcuttu (Şekil 2)

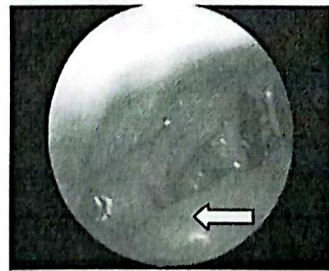


Şekil 2: Preoperatif BT'de supraglottik bölgeden boyuna kadar ilerleyen lobüle kitlesel oluşum.

Hastaya genel anestezi altında lateral faringotomi yaklaşımı ile total kitle eksizyonu yapıldı. Histopatolojik inceleme ilki ile aynı idi (Şekil 3). Postoperatif klinik izlemde herhangi bir komplikasyon görülmeyen hasta kontrollere gelmek üzere taburcu edildi. Hastanın postoperatif 8. aydaki kontrolde klinik (Şekil 4) ve radyolojik (Şekil 5) olarak hastalık bulgusu saptanmadı.



Şekil 3: Lezyonun histopatolojik görünümü (HE x100)



Şekil 4: Postoperatif indirekt laringoskopik muayenede pasajın açılmış durumdaki görünümü (ok: epiglot).



Şekil 5: Postoperatif BT'de hava pasajının açık olduğu ve kitlesel lezyonun olmadığı görünüm.

Tartışma

Laringeal nörofibrom nadir görülür. Nörofibromatozis tip 1 ile birlikte görülebilmekle beraber genellikle izoledir¹⁰. Periferik sinirlerin schwann kılıfından kaynaklanır⁶. Sıklıkla supraglottik bölgede, ariepiglottik fold ve ventriküler banttandır. Bu lokalizasyon superior laringeal ve rekürren laringeal sinirlerin anastomoz bölgesine uymaktadır (Galen anastomozları)¹¹. Supraglottik bölgedeki kitleler geç dönemde semptomatik hale geldiklerinden dolayı tanı ve tedavilerinde de gecikme olabilmektedir. Laringeal nörofibrom ses kısıklığı, nefes darlığı ve yutma güçlüğü gibi semptomlara neden olabilirler. Sık görülmediklerinden tanı ve tedavilerinde güçlüklerle karşılaşmaktadır. Bu olgumuzda da kitle ariepiglottik fold ve ventriküler banttandır kaynaklanmakta idi. Direkt laringoskopik muayenede kanama ve buna bağlı solunum sıkıntısı ve trakeostomi gerektirebileceğinden dolayı biyopsi alınması önerilmemektedir^{12,13}. Bu muayene ile lezyonun submukozal uzanımı net olarak belirlenemediğinden dolayı BT ve MR görüntüleme yapılması önerilmektedir. Laringeal yapıların görüntülenmesinde BT sıklıkla tercih edilmektedir¹⁴. MR yumuşak doku hakkında daha ayrıntılı bilgi vermekle beraber, BT de yeterli bilgi verebilmektedir.

Tedavisinde cerrahi eksizyon önerilmektedir. Endoskopik eksizyon yapılabilir ancak hasta nüks görülme ihtimaline karşı yakın takip edilmelidir. Willcox yaptığı lazer eksizyonlar sonrasında nüks olasılığından dolayı efektif sonuç alamadığını bildirmiştir¹⁵. Bu nedenle lateral faringotomi yaklaşımı ile kitle eksizyonunu önermektedir. Hastamıza da

daha önce 2 defa yapılan CO2 lazer eksizyon sonrasında lezyonun nüks etmesi ve boyunda da palpe edilmesi sonrasında lateral faringotomi ile kitle eksizyonu tercih edildi.

Laringeal nörofibromlar laringeal kitlelerin ayırıcı tanısında akılda bulundurulmalıdır. Submukozal uzanımlarından dolayı BT veya MR görüntüleme yapılmalıdır. Laringoskopik eksizyon yapılabilmekle beraber kitlenin total olarak çıkarılması mümkün olmayan durumlarda lateral faringotomi yaklaşımı tercih edilmelidir.

Kaynaklar

1. Stanley RJ, Scheithauer BW, Weiland LH, Neel HB III. Neural and neuroendocrine tumors of the larynx. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1987;96:630 - 638.
2. Chang-Lo M. Laryngeal involvement in von Recklinghausen's disease: a case report and review of the literature. *Laryngoscope* 1977;87:435 - 442.
3. Stines J, Rodde A, Carolus JM, Perrin C, Becker S. CT findings of laryngeal involvement in von Recklinghausen disease. *J Comput Assist Tomogr* 1987;11:141-143.
4. Helg JR. Neurinomas of the larynx and neurofibromatosis of von Recklinghausen's. *Pract Otorhinolaryngol (Basel)* 1950;12:165 -184.
5. Fukuda I, Ogasawara H, Kumoi T, et al. Subglottic neurofibroma in a child, *Int. J. Pediatr. Otorhinolaryngol.* 1987;14 (2-3) 161-170.
6. Tanaka H, Patel U, Coniglio J.U, Rubio. A Solitary subglottic neurofibroma: MR findings, *Am. J. Neuroradiol.* 1997;18 (9) 1726 -1728.
7. Willcox Jr TO, Rosenber SI, Handler SD, Laryngeal involvement in neurofibromatosis, *Ear Nose Throat J.* 1993;72 (12) 811-811-815.
8. Koc C, Luxenberger W, Humer U, Friedrich G. Bilateral ventricular neurofibroma of the larynx, *J. Laryngol. Otolaryngol.* 1996;110 (4) 385-386.
9. Chen YC, Lee KS, Yang CC, Chang KC. Laryngeal neurofibroma: case report of a child. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2002 ;65(2):167-70.
10. Plantet MM, Hagay C, De Maulmont C, et al. Laryngeal schwannomas. *Eur J Radiol* 1995;21:61-66.
11. Garabedian EN, Ducroz V, Ayache D, Triglia JM. Results of partial laryngectomy for benign neural tumors of the larynx in children. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 1999;108(7 Pt 1):666-671.

12. Maisel RH, Ogura JH. Neurofibromatosis with laryngeal involvement. *Laryngoscope*. 1974;84:132-140.
13. Hisa Y, Tatemoto K, DeJima K, Nishiyama Y, Masuda Y. Laser vestibulectomy for endolaryngeal neurofibroma. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 1995; 113(4):459-461.
14. Nakahira M, Nakatani H, Sawada S, Matsumoto S. Neurofibroma of the larynx in neurofibromatosis: preoperative computed tomography and magnetic resonance imaging. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2001;127(3):325-328.
15. Ejnell H, Jarund M, Bailey M, Lindeman P. Airway obstruction in children due to plexiform neurofibroma of the larynx. *J Laryngol Otol*. 1996;110(11):1065-1068.

Yazışma adresi:

Arş.Gör.Dr. Ramazan Gün

Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi KBB ABD

01330 Balcalı/ADANA

Tel: 0322 3386527

Fax: 0322 3386527

e-mail: drgunkbb@yahoo.com

Diferansiyel Renal Fonksiyonun Değerlendirilmesinde Tc-99m DMSA ve Tc-99m DTPA Sintigrafileri

Evaluation of Differential Renal Function with Tc-99m DMSA and Tc-99m DTPA Renal Scintigraphies

Gülgün BÜYÜKDERELİ, Nihal NURŞAL

Department of Nuclear Medicine in Cukurova University Faculty of Medicine, Adana, Turkey.

Geliş Tarihi: 21 Aralık 2005

Özet

Statik Teknesyum-99m dimercaptosuccinic acid (Tc-99m DMSA) sintigrafisi, renal parankim hasarlanmasının tanısında ve diferansiyel renal fonksiyonun (DRF) ölçülmesinde referans metottur. DRF, Teknesyum-99m diethylene triamine penta-acetic acid (Tc-99m DTPA) ile çekilen dinamik renal sintigrafi ile de ölçülebilir. Bu çalışmanın amacı her iki yöntem ile elde edilen DRF değerlerini karşılaştırmaktır. Tc-99m DTPA ve Tc-99m DMSA sintigrafileri için bölümümüze başvuran 131 çocuk hastayı retrospektif olarak çalıştık. Tc-99m DMSA enjeksiyonundan 4-5 saat sonra gama kamera ile supin pozisyondan posterior, anterior, sol ile sağ lateral ve sol ile sağ posterior oblik görüntüler alındı. Zemin aktivite düzeltilmesi yapılmış anterior ve posterior görüntülerin geometrik ortalaması kullanılarak DRF hesaplandı. Tc-99m DTPA görüntülemesi Tc-99m DMSA görüntülemesi ile aynı hafta içinde yapıldı. Tc-99m DTPA enjeksiyonu bolus tarzında yapıldı ve hasta supin pozisyonda iken posterior projeksiyondan standart gama kamera ile dinamik görüntüler elde edildi. Bilgisayar aracılığı ile her hastanın ilk iki dakika görüntülerinden DRF hesaplandı. Her hastada DRF değerleri hesaplandı ve Tc-99m DTPA ile Tc-99m DMSA sintigrafilerinden elde edilen değerler birbiriyle kıyaslandı. Bu iki

çalışma ile elde edilen DRF değerleri arasında önemli korelasyon bulundu ($r= 0.86$, $p=0.001$). Tc-99m DTPA ve Tc-99m DMSA görüntülerinde sağ böbreğe ait ortalama DRF değerleri sırasıyla 50.38 ± 12.13 and 50.85 ± 13.61 idi. Aralarında anlamlı fark yoktu ($p>0.05$). Bulgularımıza göre, böbrek pozisyon anomalisi bulunmayan çocuklarda, Tc-99m DMSA ve Tc-99m DTPA sintigrafilerinden elde edilen DRF değerleri birbiriyle iyi uyum göstermekteydi. Bu nedenle, sadece DRF ölçümü amacıyla Tc-99m DMSA sintigrafisi çekilecekse ve elimizde hastanın Tc-99m DTPA sintigrafisinden elde edilen DRF değeri mevcutsa, Tc-99m DMSA sintigrafisinin gerekli olmadığı kanaatindeyiz.

Anahtar sözcükler: Tc-99m DMSA, Tc-99m DTPA, diferansiyel renal fonksiyon

Abstract

Static Technetium-99m dimercaptosuccinic acid (Tc-99m DMSA) scintigraphy is a reference method for the diagnosis of renal parenchymal damage and for the measurement of differential renal function (DRF). DRF can also be measured by using dynamic renal scintigraphy with technetium-99m diethylene triamine penta-acetic acid (Tc-99m DTPA). The purpose of this study was to compare the results of DRF measurement in both methods. We studied

retrospectively, 131 children who were referred for both Tc-99m DTPA and Tc-99m DMSA scintigraphies. Four to five hours after the injection of Tc-99m DMSA, the patient was examined in the supine position, and a posterior, anterior, left and right lateral and left and right posterior oblique views were acquired by the gamma camera. DRF was calculated using the background-corrected geometric mean of the anterior and posterior views. Tc-99m DTPA scanning was performed within the same week of obtaining the Tc-99m DMSA scans. Tc-99m DTPA was injected as a bolus and using a standard gamma camera, dynamic images were acquired in the posterior projection with the patient in the supine position. DRF was calculated for each patient from the first two minutes composite image using a computer. DRF of the kidneys in each patient has been calculated and the values obtained from the Tc-99m DTPA and Tc-99m DMSA scintigraphies have been compared to each other. Significant correlation between the DRF values of these two investigations was found ($r=0.86$, $p=0.001$). The values of mean DRF of the right kidney on Tc-99m DTPA and Tc-99m DMSA images were 50.38 ± 12.13 and 50.85 ± 13.61 , respectively. There were no significant differences ($p>0.05$). Our data demonstrated that in children without abnormal kidney positions, DRF values obtained from Tc-99m DMSA and Tc-99m DTPA scintigraphies corresponded well which suggests interchangeable use. Therefore, Tc-99m DMSA scintigraphy may not be necessary, if DRF measurement is the only indication and the result of Tc-99m DTPA scintigraphy is available.

Keywords: Tc-99m DMSA, Tc-99m DTPA, Differential Renal Function

Introduction

Measurement of differential renal function (DRF) is an important parameter in the handling of patients with renal disease. Scintigraphic methods allow us to make a noninvasive, quantitative measurement of

DRF. Technetium-99m diethylene triamine pentaacetic acid (Tc-99m DTPA) and technetium-99m dimercaptosuccinic acid (Tc-99m DMSA) are indicators of the GFR and functioning cortical mass, respectively. The assessment of the relative renal function using these radiopharmaceuticals is based on the measurement either of their rate of uptake by the individual kidney a few minutes after i.v. injection (Tc-99m DTPA) or the uptake itself a few hours after i.v. injection (Tc-99m DMSA)^{1,2}. Isotopic study with Tc-99m DMSA is generally accepted as a most reliable method to measure the DRF. But compared to Tc-99m DTPA, Tc-99m DMSA has some disadvantages such as relatively higher radiation dose and time consumption. In contrast to scanning with Tc-99m DMSA, Tc-99m DTPA provides more information about perfusion, excretion, and pelvic outlet. Especially in pediatrics, it is important to decrease radiation burden to a minimum as well as to decrease the number of investigations³. At some institutions using Tc-99m DMSA for evaluating DRF and Tc-99m DTPA for assessing drainage subjects the child to 2 exposures when 1 may be sufficient⁴.

The purpose of this study was to compare the results of DRF measurement in Tc-99m DTPA and Tc-99m DMSA scintigraphies.

Material and Methods

We studied retrospectively, 131 children (mean age 5.37 ± 4.28 yrs) who were referred for both Tc-99m DTPA and Tc-99m DMSA scintigraphies. There was no patient with abnormal positions of the kidneys. Tc-99m DMSA was administered intravenously with a usual dose of 0.04 to 0.05 mCi/kg (1.5-1.9 MBq/kg), (minimum 0.3 mCi and maximum 3.0 mCi). Four to five hours after the injection of Tc-99m DMSA, the patient was examined in the supine position, and a posterior, anterior, left and right lateral and left and right posterior oblique views (at least 300 kcounts/view) were acquired by the gamma camera (Starcam 4000i, GE Medical Systems) fitted with a low-energy high resolution collimator, in a 256x256 matrix format. Static images

were recorded on a dedicated computer. Perirenal ROI's were drawn for both kidney and background. An area placed beneath the right and left kidney was selected as a reference region for the determination of background activity. DRF was calculated using the background-corrected geometric mean of the anterior and posterior views.

Tc-99m DTPA scanning was performed within the same week of obtaining the Tc-99m DMSA scans. For a sufficient hydration, all patients have drunk 10 ml of water per kilogram of body weight prior to the Tc-99m DTPA injection, and next, an intravenous infusion of normal saline was maintained during the entire examination. Tc-99m DTPA was injected as a bolus, followed by a flush of 10 ml saline. Using a standard gamma camera (Starcam 4000i, GE Medical Systems) equipped with a low-energy high resolution collimator, dynamic images were acquired in the posterior projection with the patient in the supine position. Dynamic images were recorded in a 128x128 matrix for 45 frames/1 sec, 36 frames/15 sec and 30 frames/60 sec. If there was retention of tracer in the pelvicalceal system on visual inspection, furosemide was administered intravenously approximately 20 minutes into the study. Renogram curves were generated by using a whole kidney region of interest (ROI) and background subtraction. DRF was calculated for each patient from the first two minutes composite image using a computer.

Statistical Analysis:

Statistical analysis were performed using the statistical package SPSS ver 12.0. Paired-Samples T Test was used for statistical analysis.

Results

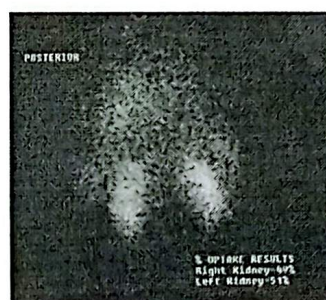
Relative function of the kidneys in each patient has been calculated and the values obtained from the Tc-99m DTPA and Tc-99m DMSA scans have been compared to each other. Significant correlation ($r=0.86$, $p=0.001$) between the DRF values of these two investigations was found. The values of mean DRF of the right and left kidneys using perirenal ROI's

drawn around the kidneys on both Tc-99m DMSA and Tc-99m DTPA images were shown on Table 1.

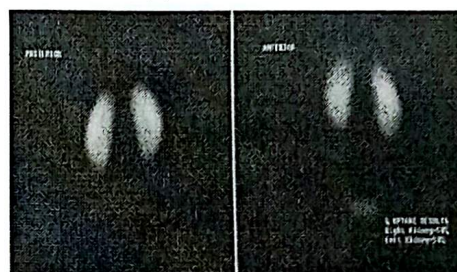
Table 1. The values of mean DRF of the kidneys on Tc-99m DMSA and Tc-99m DTPA summed images.

| | Right Kidney (mean±SD) | Left Kidney (mean±SD) |
|-------------|------------------------|-----------------------|
| Tc-99m DMSA | 50.38±12.13 | 49.62±12.13 |
| Tc-99m DTPA | 50.85±13.61 | 49.15±13.61 |

There were no significant differences ($p>0.05$). The comparative image examples with the two methods are seen on figures 1-2.



(a)

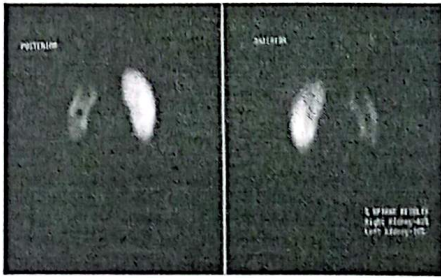


(b)

Figure 1. Normal Tc-99m DTPA (A) and Tc-99m DMSA (B) scans of the same patient. DRF values are very similar for both agents.



(a)



(b)

Figure 2. Tc-99m DTPA (A) and Tc-99m DMSA (B) scans of the same patient with the similar DRF values. DMSA scan shows multiscarred left kidney.

Discussion

Measurement of differential renal function is a cornerstone in the management of patients with renal disease. Static Tc-99m DMSA scintigraphy is a reference method for the diagnosis of renal parenchymal damage and for the measurement of DRF. DRF can also be measured by using dynamic renal scintigraphy with Tc-99m DTPA^{1,2}. These scintigraphic methods are noninvasive and practical. At some institutions using Tc-99m DMSA for evaluating differential function and Tc-99m DTPA for assessing drainage subjects the patient to 2 exposures when 1 may be sufficient. The purpose of this retrospective study was to assess the need for 2 studies versus 1.

Tc-99m DTPA is a chelating agent, introduced into renal nuclear medicine in 1970, when it was known that chelating agents used in toxic metal poisoning are eliminated by glomerular filtration without any metabolic alteration⁵. Several investigations have subsequently shown that Tc-99m DTPA meets most of the requirements for agents suitable for measurement of glomerular filtration rate⁶. Tc-99m DTPA freely filtered through the glomerulus and is not secreted or reabsorbed by the renal tubules⁷. As a result, Tc-99m DTPA differential renal function measurements must be taken from a relatively early image after reasonably complete cortical uptake but before the passage of isotope into the collecting system. This relatively small window can

cause potential artifacts in Tc-99m DTPA differential renal function. An image obtained too early may coincide with unequal or incomplete cortical uptake of the isotope, leading to suboptimal differential function measurements. Conversely, if an image is obtained too late the isotope may have already passed into the collecting system. In unilateral hydronephrosis, isotope that passes into the collecting system would preferentially accumulate in the hydronephrotic kidney secondary to the stasis of urine in the dilated collecting system, potentially resulting in an artifactually high differential function. In our study, DRF was calculated for each patient from the first two minutes composite image using a computer. Because thereafter, cortical activity rapidly diminishes as the tracer is excreted by glomerular filtration.

Tc-99m DMSA, is a chelating agent like Tc-99m DTPA, has been used as an effective and safe treatment for heavy metal poisoning⁸. Today, Tc-99m DMSA has become the drug of choice for high-quality imaging of the renal cortex and estimation of 'functioning renal mass' being evaluated in a large number of animal and human studies⁹. Tc-99m DMSA is tightly bound to the proximal renal tubule cells with 50 percent localized to the kidneys by 1 hour after injection, increasing to 70 percent by 24 hours^{10,11}. Only a small amount of Tc-99m DMSA is excreted slowly in the urine. Tc-99m DMSA has a higher ratio of kidney to whole body activity compared to Tc-99m DTPA, resulting in less noise from background activity, including activity from the liver or spleen¹⁰. With minimal activity in the urine and relatively little background interference Tc-99m DMSA is theoretically more resistant to the potential for artifacts compared to Tc-99m DTPA¹. The most important disadvantages of this agent, however, are its high radiation dose to the kidney in comparison with Tc-99m DTPA, and the time delay between injection and imaging, which is normally 2-4 hour^{12,13}.

In the comparative studies, relative Tc-99m DMSA and Tc-99m DTPA uptake values have shown close correlation with GFR determined by split urine

collections¹⁴⁻¹⁶. Brookes et al.¹⁷ compared the estimation of DRF by Tc-99m DMSA and Tc-99m DTPA scintigraphies for follow up of prenatally diagnosed unilateral renal pelvic dilatation. They found that Tc-99m DMSA and Tc-99m DTPA calculations of DRF are interchangeable in reliability. As a conclusion, they suggested that in unilateral renal pelvic dilatation renal function and drainage can be fully and reliably assessed by dynamic diuretic renography without need of Tc-99m DMSA which subjects patients to an unnecessary radiation burden. In the study by Zakavi et al.¹⁸, 56 patients (age range 0.08-85 years) who referred for both Tc-99m DTPA and Tc-99m DMSA scintigraphies were studied, and in measuring DRF, excellent correlation between these two methods was found.

In agreement with these studies, our data demonstrated that in children without abnormal kidney positions, DRF values obtained from Tc-99m DMSA and Tc-99m DTPA scintigraphies corresponded well which suggests interchangeable use. Therefore, Tc-99m DMSA scintigraphy may not be necessary, if DRF measurement is the only indication and the result of Tc-99m DTPA scintigraphy is available.

References

1. **Majd M:** Nuclear Medicine in pediatric nephrology and urology. In: Sandler MP, Coleman RE, Patton JA, et al (eds). *Diagnostic Nuclear Medicine*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, pp. 2003; 1083-1106.
2. **Oei HY, Oei YC.** Dynamic and static renal imaging. In: Ell PJ, Gambhir SS (eds). *Nuclear Medicine in clinical diagnosis and treatment*. Edinburgh: Churchill Livingstone, pp. 2004; 1517-1535.
3. **Owen RJ, Lamont AC, Brookes J:** Early management and postnatal investigation of prenatally diagnosed hydronephrosis. *Clin Radiol*, 1996; 51: 173-176.
4. **Upsdell SM, Gupta S, Gough DC:** The radionuclide assessment of pre-natally diagnosed hydronephrosis. *Br J Urol*, 1994; 74: 31-34.
5. **Eckelman W, Richards P:** Instant Tc-99m DTPA. *J Nucl Med*, 1970; 11: 761.
6. **Smith HW:** Principles of renal physiology. Oxford University Press, New York.
7. **Kass EJ, Fink-Bennett D:** Contemporary techniques for the radioisotopic evaluation of the dilated urinary tract. *Urol Clin North Am*, 1990; 17: 273-289.
8. **Wang SC, Ting KS, Wu CC:** Chelating therapy with Na-DMS in occupational lead and mercury intoxications. *Chin Med J*, 1965; 84: 437-439.
9. **Taylor A:** Radiopharmaceuticals for the measurement of 'functioning renal mass'. In: Blafox MD (ed). *Evaluation of renal function and disease with radionuclides: the upper urinary tract*. Karger, Basle, pp. 1989; 60-83.
10. **Heyman S:** An update of radionuclide renal studies in pediatrics. In: Freeman LM, Weissmann HS (eds). *Nuclear Medicine Annual*. 2nd ed. New York: Raven Press, 1989;179-224.
11. **Majd M, Rushton HG:** Renal cortical scintigraphy in the diagnosis of acute pyelonephritis. *Semin Nucl Med*, 1992; 22: 98-111.
12. **Handmaker H, Young BW, Lowenstein JM.** Clinical experience with Tc-99m DMSA (dimercaptosuccinic acid): a new renal-imaging agent. *J Nucl Med*, 1975; 16:28-32.
13. **Merrick MV, Uttley WS, Wild SR.** The detection of pyelonephritic scarring in children by radioisotop imaging. *Br J Radiol*, 1980; 53: 544-556.
14. **Taylor A Jr:** Quantitation of renal function with static imaging agents. *Semin Nucl Med*, 1982; 12: 330-344.
15. **Powers TA, Stone WJ, Lowe BA, Patton JA, Bowen RD:** Radionuclide measurement of differential glomerular filtration rate in urinary tract obstruction. *Invest Radiol*, 1982; 17: 417-421.
16. **Daly MG, Jones W, Rudd TG, Tremann J:** Differential renal function using technetium-99m dimercaptosuccinic acid (DMSA): in vitro correlation *J Nucl Med*, 1979; 20: 63-66.
17. **Brookes JA, Gordon I:** Estimation of differential renal function in children with a prenatal diagnosis of unilateral pelvic dilatation. *J Urol*, 1997; 157: 1390-1393.
18. **Zakavi SR, Ariana K:** Differential renal function: a comparative study of DTPA and DMSA renal scan. *Eur J Nucl Med*, 2001; 28: 1105 (abstr).

Address:

Corresponding author:

Yrd.Doç.Dr. Gülgün Büyükdereli

Ç.Ü. Tıp Fakültesi

Nükleer Tıp Anabilim Dalı

01330 Balcalı-Adana

Phone: 0532 4305118

E-mail: [gulqunb@cu.edu.tr](mailto:gulgqnb@cu.edu.tr)

Katarakt Cerrahisinde Hasta Kontrollü Sedasyon Tekniği ile Uygulanan Remifentanil ve Propofolün Etkilerinin Karşılaştırılması

The Comparison of the Sedative Effects of Remifentanil and Propofol While Patient Controlled Sedation Technique During Cataract Surgery

Nurcan DORUK¹, Sebnem ATICI¹, Atilla ARGİN², Ozay OZ², Egemen BİLGİN¹, Handan BİRBİCER¹, İsmail CİNEL¹,

Ruşen UNLU¹, Uğur ORAL¹.

¹ Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Anestezi ve Reanimasyon Anabilim Dalı , Mersin, Turkey,

² Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, Mersin, Turkey

Geliş tarihi: 02 Şubat 2006

Özet

Çalışmamızda hasta kontrollü sedasyon (HKS) tekniği kullanılarak remifentanil ve propofol'ün sedasyon üzerine etkilerinin karşılaştırılması amaçlandı.

Etik kurul onayı alınan ASA I-III grubunda 40 hasta çalışmaya dahil edildi. Operasyon öncesi hastalara HKS tekniği anlatıldı. Grup P (propofol n=20) 0.5mg kg⁻¹ başlangıç bolus dozundan sonra HKS dozu 0.3mg kg⁻¹, kilitli kalma süresi 3dk ve Grup R'ye (remifentanil n=20) 0.3µg kg⁻¹ başlangıç bolus dozundan sonra HKS dozu 20µg, kilitli kalma süresi 3dk olacak şekilde düzenlendi. Hemodinamik ve solunum parametreleri, sedasyon ve ağrı skorları çalışma ajanlarının uygulanmasından sonra 2, 5, 10, 15, 30, 45, 60, 75 ve 90.dk'larda kaydedildi.

Gruplar arasında demografik veriler, hemodinamik, solunum parametreleri ve VAS skorları değerlendirildiğinde istatistiksel farklılık saptanmadı (p>0.05). Başlangıç bolus uygulaması sonrası 2. dakikada OAA/S'nun Grup P'de Grup R'ye göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük olduğu gözlemlendi (p<0.05).

Katarakt cerrahisinde HKS tekniği ile uygulanan remifentanil ve propofolün sedasyon oluşturma açısından birbirlerine üstünlüklerinin olmadığı kanısına varıldı.

Anahtar sözcükler: Hasta kontrollü sedasyon, propofol, remifentanil

Abstract

This study was planned to compare the sedative effect of remifentanil and propofol while using patient controlled sedation technique (PCS).

After approval of the local ethic committee 40 patients with ASA I-III were included in to the study. All patients were instructed on PCS technique before surgery. The PCS parameters were as follows: 0.5 mg/kg initial loading dose, 0.3 mg.kg⁻¹ PCS dose and lockout time three minutes in group P (propofol, n=20) and 0.3 µg.kg⁻¹ initial loading dose, 20 µg PCS dose, and lockout time three minutes in group R (remifentanil, n=20). Hemodynamic and respiratory signs, sedation and pain scores were recorded 2, 5, 10, 15, 30, 45, 60, 75 and 90th minutes after the study drugs administration.

The Comparison

There was no statistically significant difference in demographic data, haemodynamic, respiratory parameters and pain scores between two groups ($p > 0.05$). However sedation score was significantly lower in Group P at 2nd minute than in Group R ($p < 0.05$).

There was no difference between remifentanil and propofol while using PCS technique at cataract surgery.

Keywords: Patient controlled sedation, propofol, remifentanil

Introduction

Local anaesthesia is preferred to general anaesthesia in ophthalmic surgery as it has less systemic side effects and allows outpatient procedures. Nevertheless a major disadvantage of local anaesthesia alone is anxiety, that patients may be restless when immobility is required¹. For this reason the application of a variety of different sedative and analgesic agents in addition to local anaesthesia is a common consideration.

Patient-controlled sedation (PCS), which has been used successfully during surgery performed under regional anaesthesia. PCS allows patients to titrate the drug dose on an individual basis, reducing the risk of over- or under-dosage, a potential disadvantage of anaesthetist-administered sedation would be an alternative technique^{2,3,4}.

There is great variability in the combinations of agents used as sedatives. Fentanyl-midazolam, fentanyl-diazepam, or fentanyl-methohexital combinations have been reported to be used for intraoperative sedation in studies^{5,6}.

Propofol has a pharmacokinetic profile that is well suited for titration because it has a rapid onset of action, short duration of effect, and minimal postanesthetic side effects^{1,7,8}. The rapid onset and elimination of remifentanil makes it ideally suited for administration by continuous infusion and should permit more precise control of its analgesic effects,

while allowing for a more rapid recovery from its opioid-induced sedative and respiratory depressant effects^{1,9}.

This study was designed to compare the sedo-analgesic efficacy of patient controlled propofol with patient controlled remifentanil during cataract surgery undergoing local anaesthesia.

Materials And Methods

Following Ethics Committee approval 40 ASA I-III physical status patients scheduled for elective cataract surgery with retro-bulbar block, were recruited. Preoperatively, patients were instructed on PCS technique. Patients were randomly assigned to receive either propofol PCS or remifentanil PCS. Exclusion criteria included patients with allergies to the drugs being used and patients who could not understand the concept of PCS.

Standard monitors including electrocardiogram, pulse oximetry, and non-invasive blood pressure monitoring were used in all patients. No premedication was administered. A nasal cannula was positioned to deliver 3-4 L/min oxygen. Study drugs administered by PCA pump (Abbott, Pain Management Provider) via an extension catheter. The button was placed in the patient's hand. The PCS parameters were as follows: 0.5 mg/kg initial loading dose, 0.3 mg/kg PCS dose and lockout time three minutes in group P (propofol, n=20) and 0.3 µg/kg initial loading dose, 20 µg PCS dose, and lockout time three minutes in group R (remifentanil, n=20). Study drugs administrations were initiated 2 minutes before performance of the regional block. Systolic and diastolic blood pressure, respiratory rate, oxygen saturation were recorded prior to study drug administration (baseline). Systolic and diastolic blood pressure, respiratory rate, oxygen saturation, sedation and pain were recorded 2, 5, 10, 15, 30, 45, 60, 75 and 90th minutes after the study drugs administration. The degree of sedation was evaluated using observer assessment of alertness and sedation (OAA/S) score. Evaluations were performed via the addition of scores achieved by each parameter (OAA/S, 1-12: deep

Katarakt Cerrahisinde Hasta Kontrollü Sedasyon Tekniği ile Uygulanan Remifentanil ve Propofolün Etkilerinin Karşılaştırılması

The Comparison of the Sedative Effects of Remifentanil and Propofol While Patient Controlled Sedation Technique During Cataract Surgery

Nurcan DORUK¹, Sebnem ATICI¹, Atilla ARGİN², Ozay OZ², Egemen BİLGİN¹, Handan BİRBİCER¹, İsmail CİNEL¹,

Ruşen UNLU¹, Uğur ORAL¹.

¹ Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Anestezi ve Reanimasyon Anabilim Dalı , Mersin, Turkey,

² Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, Mersin, Turkey

Geliş tarihi: 02 Şubat 2006

Özet

Çalışmamızda hasta kontrollü sedasyon (HKS) tekniği kullanılarak remifentanil ve propofolün sedasyon üzerine etkilerinin karşılaştırılması amaçlandı.

Etik kurul onayı alınan ASA I-III grubunda 40 hasta çalışmaya dahil edildi. Operasyon öncesi hastalara HKS tekniği anlatıldı. Grup P (propofol n=20) 0.5mg kg⁻¹ başlangıç bolus dozundan sonra HKS dozu 0.3mg kg⁻¹, kilitli kalma süresi 3dk ve Grup R'ye (remifentanil n=20) 0.3µg kg⁻¹ başlangıç bolus dozundan sonra HKS dozu 20µg, kilitli kalma süresi 3dk olacak şekilde düzenlendi. Hemodinamik ve solunum parametreleri, sedasyon ve ağrı skorları çalışma ajanlarının uygulanmasından sonra 2, 5, 10, 15, 30, 45, 60, 75 ve 90.dk'larda kaydedildi.

Gruplar arasında demografik veriler, hemodinamik, solunum parametreleri ve VAS skorları değerlendirildiğinde istatistiksel farklılık saptanmadı (p>0.05). Başlangıç bolus uygulaması sonrası 2. dakikada OAA/S'nun Grup P'de Grup R'ye göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük olduğu gözlemlendi (p<0.05).

Katarakt cerrahisinde HKS tekniği ile uygulanan remifentanil ve propofolün sedasyon oluşturma açısından birbirlerine üstünlüklerinin olmadığı kanısına varıldı.

Anahtar sözcükler: Hasta kontrollü sedasyon, propofol, remifentanil

Abstract

This study was planned to compare the sedative effect of remifentanil and propofol while using patient controlled sedation technique (PCS).

After approval of the local ethic committee 40 patients with ASA I-III were included in to the study. All patients were instructed on PCS technique before surgery. The PCS parameters were as follows: 0.5 mg/kg initial loading dose, 0.3 mg.kg⁻¹ PCS dose and lockout time three minutes in group P (propofol, n=20) and 0.3 µg.kg⁻¹ initial loading dose, 20 µg PCS dose, and lockout time three minutes in group R (remifentanil, n=20). Hemodynamic and respiratory signs, sedation and pain scores were recorded 2, 5, 10, 15, 30, 45, 60, 75 and 90th minutes after the study drugs administration.

The Comparison

There was no statistically significant difference in demographic data, haemodynamic, respiratory parameters and pain scores between two groups ($p > 0.05$). However sedation score was significantly lower in Group P at 2nd minute than in Group R ($p < 0.05$).

There was no difference between remifentanyl and propofol while using PCS technique at cataract surgery.

Keywords: Patient controlled sedation, propofol, remifentanyl

Introduction

Local anaesthesia is preferred to general anaesthesia in ophthalmic surgery as it has less systemic side effects and allows outpatient procedures. Nevertheless a major disadvantage of local anaesthesia alone is anxiety, that patients may be restless when immobility is required¹. For this reason the application of a variety of different sedative and analgesic agents in addition to local anaesthesia is a common consideration.

Patient-controlled sedation (PCS), which has been used successfully during surgery performed under regional anaesthesia. PCS allows patients to titrate the drug dose on an individual basis, reducing the risk of over- or under-dosage, a potential disadvantage of anaesthetist-administered sedation would be an alternative technique^{2,3,4}.

There is great variability in the combinations of agents used as sedatives. Fentanyl-midazolam, fentanyl-diazepam, or fentanyl-methohexital combinations have been reported to be used for intraoperative sedation in studies^{5,6}.

Propofol has a pharmacokinetic profile that is well suited for titration because it has a rapid onset of action, short duration of effect, and minimal postanesthetic side effects^{1,7,8}. The rapid onset and elimination of remifentanyl makes it ideally suited for administration by continuous infusion and should permit more precise control of its analgesic effects,

while allowing for a more rapid recovery from its opioid-induced sedative and respiratory depressant effects^{1,9}.

This study was designed to compare the sedo-analgesic efficacy of patient controlled propofol with patient controlled remifentanyl during cataract surgery undergoing local anaesthesia.

Materials And Methods

Following Ethics Committee approval 40 ASA I-III physical status patients scheduled for elective cataract surgery with retro-bulbar block, were recruited. Preoperatively, patients were instructed on PCS technique. Patients were randomly assigned to receive either propofol PCS or remifentanyl PCS. Exclusion criteria included patients with allergies to the drugs being used and patients who could not understand the concept of PCS.

Standard monitors including electrocardiogram, pulse oximetry, and non-invasive blood pressure monitoring were used in all patients. No premedication was administered. A nasal cannula was positioned to deliver 3-4 L/min oxygen. Study drugs administered by PCA pump (Abbott, Pain Management Provider) via an extension catheter. The button was placed in the patient's hand. The PCS parameters were as follows: 0.5 mg/kg initial loading dose, 0.3 mg/kg PCS dose and lockout time three minutes in group P (propofol, n=20) and 0.3 µg/kg initial loading dose, 20 µg PCS dose, and lockout time three minutes in group R (remifentanyl, n=20). Study drugs administrations were initiated 2 minutes before performance of the regional block. Systolic and diastolic blood pressure, respiratory rate, oxygen saturation were recorded prior to study drug administration (baseline). Systolic and diastolic blood pressure, respiratory rate, oxygen saturation, sedation and pain were recorded 2, 5, 10, 15, 30, 45, 60, 75 and 90th minutes after the study drugs administration. The degree of sedation was evaluated using observer assessment of alertness and sedation (OAA/S) score. Evaluations were performed via the addition of scores achieved by each parameter (OAA/S, 1-12: deep

sedation, 13-20 light sedation)¹⁰. Pain was assessed with visual analogue scale (VAS, 0: no pain, 10: severe pain) and VAS scores above 3 were regarded as painful. Complications such as hypoventilation (respiration rate < 8 bpm), desaturation (oxygen saturation < 90 %), hypotension (systolic pressure <100 mm Hg), pruritus, nausea or vomiting were recorded during and after surgery. At the end of surgery, the number of demand and delivered dose of study drugs were noted from the PCS display for each group.

Statistical analyses were performed by using SPSS for Windows 11.0 program. Data were analyzed by using Kruskal-Wallis. If a significant result was obtained, the Mann-Whitney U-test was performed to determine the groups with significant difference.

Throughout this study, $p < 0.05$ was considered statistically significant. Results are reported as mean \pm SD.

Results

The demographic variables of patients are shown in Table I. There were no differences between groups in patient characteristics (sex, age, weight and ASA status). There were no statistically significant differences in respiratory rate and SpO₂ values between groups, and no great variations or differences in the haemodynamic data (Figure 1). Values remained within the normal range throughout the study period ($p > 0.05$).

Table I: Demographic characteristics and surgical details of the two treatment groups

| | Group P | Group R |
|--|-----------------|-----------------|
| Age (year) (mean \pm SD) | 63 \pm 13 | 69 \pm 11 |
| Sex (M / F) | 10 / 10 | 11 / 9 |
| Weight (kg) (mean \pm SD) | 71 \pm 7.1 | 68 \pm 11 |
| ASA (I / II / III) | 6 / 13 / 1 | 5 / 14 / 1 |
| Duration of sedation (min) (mean \pm SD) | 85.3 \pm 11.8 | 80.7 \pm 16.8 |
| Duration of surgery (min) (mean \pm SD) | 48.4 \pm 10.2 | 42.8 \pm 13.5 |

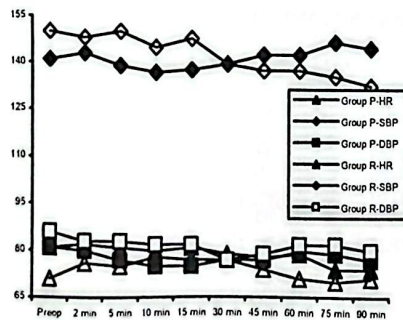


Figure 1. Mean systolic and diastolic arterial blood pressure values (mean \pm SD) of the groups ($p > 0.05$). Group P: Propofol, Group R: Remifentanyl. Preop: Preoperative, HR: Heart rate, SBP: Systolic Blood Pressure, DBP: Diastolic Blood Pressure.

There was no significant difference in pain scores between two groups throughout the study period. Average pain scores were lower than 3 in each study period. Sedation scores were found to be significantly

lower in propofol group only at 2nd minute than in remifentanyl group ($p < 0.5$) (Table II).

Average sedation scores were higher than 13 in study period. Ten patients in Group P and 7 patients in Group R for a total of 15 times and 9 times respectively requested for PCS (Table III).

No significant side effect related with study drugs or regional block were reported in groups.

Table II: OAA/S scores (mean±SD)

| | Time (min) | | | | | | | | |
|----------------|------------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|
| | 2 | 5 | 10 | 15 | 30 | 45 | 60 | 75 | 90 |
| Group P | | | | | | | | | |
| Mean | 15.87* | 19.31 | 18.20 | 17.95 | 18.03 | 18.35 | 18.25 | 17.86 | 18.40 |
| SD | 2.93 | 1.40 | 2.46 | 1.97 | 2.43 | 3.01 | 2.32 | 2.56 | 2.35 |
| Group R | | | | | | | | | |
| Mean | 18.67 | 18.87 | 18.67 | 18.45 | 18.40 | 18.54 | 19.50 | 19.04 | 18.45 |
| SD | 2.12 | 3.11 | 1.97 | 2.18 | 2.45 | 1.87 | 0.85 | 1.65 | 1.75 |

P<0.05 when compared with Group R

Table III. The data obtained from the PCS device displaying numbers of bolus doses demanded versus successful attempts.

| | Number of patient (person) | Number of bolus doses demanded | Number of delivered (mean±SD) |
|--------------|----------------------------|--------------------------------|-------------------------------|
| Group | 10 | 0 | |
| P | 6 | 1 | 2.3 ± 1.0 |
| | 3 | 2 | |
| | 1 | 3 | |
| Group | 13 | 0 | |
| R | 5 | 1 | 1.7 ± 1.1 |
| | 2 | 2 | |

P> 0.05

Discussion

It is well known that the patients undergoing therapeutic procedures with local anesthesia frequently show signs of anxiety, fear or discomfort. Therefore it has become standard practice in most medical centers to routinely provide conscious or deep sedation to patients undergoing brief painful medical procedures^{1,11}. We preferred to use remifentanil and propofol in our study as they have quick-onset effectivity with short half life.

Boezaart et al. reported that remifentanil sedation during combined peri-bulbar and retrobulbar block for cataract surgery was superior to sedation with propofol¹¹. Mingus et al. compared the safety and efficacy of remifentanil and propofol as adjuncts to regional anesthesia in patients undergoing orthopaedic or urogenital surgery and reported that remifentanil was more effective than propofol in minimizing pain without producing excessive sedation

¹². In our study, satisfactory sedation levels were achieved in both groups at each study period. However, lower sedation levels in group P at 2nd minutes was thought to be related with the dosage of drugs used for loading dose.

When sedatives or opioids are used, they can result in significant life-threatening respiratory depression^{1,4,13-18}. Therefore, although respiratory depression was expected in both groups, no patient experienced oxygen desaturation or needed any change in the setting of the study medication. This side effect is more frequently seen in older patients than in younger ones^{13,15,18}. In some studies where remifentanil and propofol were used as sedative agents under local anaesthesia, it was reported that in 41 to 46 % of cases remifentanil infusion rate was lowered down due to respiratory depression^{13,15}. In the literature, when remifentanil, at a dosage of 0.5 µg kg⁻¹, was used as an adjunct to regional anaesthesia, or combined with sedatives such as midazolam, they

can result in significant life-threatening respiratory depression^{11,13,15,16}. In our study, the remifentanil dosage chosen was low enough to avoid its respiratory depression. The mean infusion rate of 0.3 $\mu\text{g kg}^{-1}$ was within the range documented for anaesthetic procedures with spontaneous ventilation¹⁹. In our study, chosen infusion rate was consistent with the current findings using the same infusion rate of study drugs for sedation during cataract surgery.

Especially, it is known that the need for propofol in the elderly group is less when compared with young subjects^{1,17}. In a study in which the propofol was used at a PCS dosage of 0.7 mg kg^{-1} , the authors have noted deeper levels of sedation associated with the higher doses of propofol. They further stated that propofol dosage should be decreased with advancing age⁽⁴⁾. In another study which was conducted on a patient population of 65 to 79 years propofol was used at a dosage of 0.3 mg kg^{-1} and achieved satisfactory sedation¹⁸. The reason that we did not encounter a respiratory depression was not only the usage of another sedative agent for premedication, but to select a propofol dosage of 0.3 mg kg^{-1} as well. Furthermore it must be recognized that our patient population was within a range of 28 to 70 years.

In the literature it was reported that bradycardia and hypotension due to the usage of remifentanil and propofol respectively, may be encountered^{8,12,20}. We did not encounter any of these problems in our study with the dosages we used.

In conclusion, we observed the achievement of effective sedation with the use of propofol at an initial loading bolus dose of 0.5 mg kg^{-1} , and a PCS dose of 0.5 mg kg^{-1} , along with the use of remifentanil at an initial bolus dose of 0.3 $\mu\text{g kg}^{-1}$ and a PCS dose of 20 μg . With these doses propofol and remifentanil can be used safely in elderly patients with PCS technique for cataract surgery.

References

- 1- Fanning GL. Monitored Sedation for Ophthalmic Surgery. In: Kumar C, Dodds C, Fanning G (eds). *Ophthalmic Anaesthesia*. 1st Ed, Amsterdam: Swets & Zeitlinger, 2002: 99-115.
- 2- Herrick IA, Ganapathy S, Komar W, Kirkby J, Moote CA, Dobkowski W, Eliasziw M. Postoperative cognitive impairment in the elderly. Choice of patient-controlled analgesia opioid. *Anaesthesia* 1996; 51: 356-360.
- 3- Osborne GA, Rudkin GE, Jarvis DA, Young IG, Barlow J, Leppard PI. Intra-operative patient-controlled sedation and patient attitude toward control. *Anaesthesia*, 1994; 49: 287-292.
- 4- Gratidge P. Patient-controlled sedation using propofol in day surgery. *Anaesthesia*, 1992; 47: 683-685.
- 5- Palay DA, Stulting RD. The effect of external ocular compression on intraocular pressure following retrobulbar anesthesia. *Ophthalmic Surgery* 1990; 21: 503-507.
- 6- Cheng KP, Larson CE, Biglan AW, D'Antonio JA. A prospective, randomized, controlled comparison of retrobulbar and general anesthesia for strabismus surgery. *Ophthalmic Surgery*, 1992; 23: 585-590.
- 7- Borgeat A, Wilder-Smith OHG, Suter PM. The nonhypnotic therapeutic applications of propofol. *Anesthesiology*, 1994; 80: 642-656.
- 8- Sebel PS, Lowdon JD: Propofol: a new intravenous anesthetic. *Anesthesiology*, 1989; 71: 260-277.
- 9- Egan TD, Lemmens HJ, Fiset P, Hermann DJ, Muir KT, Stanski DR, Shafer SL. The pharmacokinetics of the new short-acting opioid remifentanil (GI87084B) in healthy adult male volunteers. *Anesthesiology*, 1993; 79: 881-892.
- 10- Chernik DA, Gillings D, Laine H, Hendler J, Silver JM, Davidson AB, Schwam EM, Siegel JL. Validity and Reliability of the Observer's Assessment of Alertness/Sedation Scale: Study with Intravenous Midazolam. *J Clin Psychopharmacol*, 1990; 10: 244-251.
- 11- Boezaart AP, Berry RA, Nell ML, van Dyk AL. A comparison of propofol and remifentanil for sedation and limitation of movement during periretrobulbar block. *J Clin Anesth*, 2001; 13: 422-426.
- 12- Mingus ML, Monk TG, Gold MI, Jenkins W, Roland C, and the Remifentanil 3010 study group. Remifentanil versus propofol as adjuncts to regional anesthesia. *J Clin Anesth*, 1998; 10: 46-53.
- 13- Smith I, Avramov MN, White PF. A Comparison of Propofol and remifentanil During Monitored Anesthesia Care. *J Clin Anesth*, 1997; 9: 148-154.
- 14- Yee JB, Burns TA, Mann JM, Crandall AS. Propofol and alfentanil for sedation during placement of retrobulbar block for cataract surgery. *J Clin Anesth*, 1996; 8: 623-626.

- 15- Servin FS, Raeder JC, Merle JC, Watwil M, Hanson AL, Lauwers MH, Aitkenhead A, Marty J, Reite K, Martisson S, Wostyn L. Remifentanil sedation compared with propofol during regional anaesthesia. *Acta Anaesthesiol Scand*, 2002; 46: 309-315.
- 16- Rewari V, Madan R, Kaul HL, Kumar L. Remifentanil and propofol sedation for retrobulbar nerve block. *Anaesth Intensive Care*, 2002; 31: 433-437.
- 17- Janzen PRM, Christy A, Vucevic M. Patient-controlled sedation using propofol in elderly patients in day-case
The Comparison *sth*, 1999; 82: 635-636.
- 18- Herrick IA, Gelb AV, Nichols B, Kirkby J. Patient-
The Comparison Jation for elderly patients: safety
vard control. *Can J Anesth*, 1996;
43: 1014-1018.
- 19- Lauwers M, Camu F, Breivik H, Hagalberg A, Rosen M, Sneyd R, Horn A, Noronha D, Shaika S: The safety and effectiveness of remifentanil as an adjunct sedative for regional anesthesia. *Anesth Analg* 1999; 88: 134-140.
- 20- Moerman AT, Struys MM, Vereecke HE, Herregods LL, De Vos MM, Mortier EP. Remifentanil used to supplement propofol does not improve Quality of sedation during spontaneous respiration. *J Clin Anaesth*, 2004; 16: 237-243.

Yazışma adresi:

Dr. Nurcan DORUK

Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi

Anesteziyoloji ve Reanimasyon AD. MERSİN

İleri Yaşı ve Ciddi Medikal Problemleri Olan Baş-Boyun Kanserli Hastalarda Pediküllü Pektoralis Major Kas, Kas-Deri Flebinin Kullanımı

The Using of Pedicled Pectoralis Major Muscle / Muscle-Skin Flap in Advanced Aged Patients With Head and Neck Tumours Who Have Serious Medical Problems.

Metin Yavuz

Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Plastik ve Rekonstrüktif Cerrahi Anabilim Dalı, Adana-Türkiye

Geliş Tarihi: 20 Şubat 2006

Özet

Klinikte sık karşılaşılan kanserlerden olan baş-boyun kanserlerinde esas tedavi cerrahi ve radyoterapidir. Cerrahi tedavide ana amaç; lokal hastalığın tamamen ortadan kaldırılması, vital yapıların mümkün olduğunca korunması, minimal cerrahi morbidite, fonksiyon, estetik ve yaşam kalitesinin maksimum kazandırılmasıdır. Hastalar genelde ileri yaşlardadır ve bu hastalarda başta kardiyovasküler, pulmoner ve endokrin sistem olmak üzere ciddi ek medikal problemler olabilir. Cerrahi eksizyon sonucu oluşan defektlerin rekonstrüksiyonu için ideal olan serbest flepler olmasına rağmen bu hastalar uzun sürebilecek bir operasyonu tolere edemeyebilir ve serbest flep operasyonu için uygun aday olmayabilir. Kliniğimize 1997-2002 yılları arasında başvuran, ileri baş-boyun kanseri ve ciddi ek medikal problemi olan 13 hastaya eksizyon sonucu baş-boyunda oluşan defektler için pediküllü pektoralis major kas, kas-deri flebi uygulandı. Parsiyel nekroz, orokutan fistül, yara yeri enfeksiyonu ve donör alanda yara yeri açılması olmak üzere % 38 komplikasyon görüldü. Sonuçlar fonksiyon ve estetik açıdan tatminkar bulundu. Sonuç olarak baş boyun *

kanserlerinin eksizyonu sonucu oluşan defektlerin rekonstrüksiyonu için ideal olan serbest flepler olmasına rağmen, ileri yaşı ve ek ciddi medikal problemi olan hastalarda pediküllü pektoralis major kas, kas-deri flepleri göz önünde bulundurulmalıdır. Güvenli olması, iyi vaskularize bol doku sağlamasından dolayı kullanışlıdır; uygun ellerde ve endikasyonlarda oldukça iyi sonuçlar alınabilmektedir.

Anahtar sözcükler: Baş- boyun

rekonstrüksiyonu, sistemik hastalık, pektoralis major flep

Abstract

The main therapy of the patients with head and neck tumours which are frequently encountered in clinics, is the surgery and radiation therapy. The aim of the surgical therapy is removing the local disease, preserving the vital structures if it is possible, minimal surgical morbidity and getting the maximum functional, aesthetic life standart. The patients are generally at advanced ages and additional medical problems as pulmoner, endocrine and cardiovascular system problems can be determined in these patients.

Although, ideal choice for the reconstruction of the defects resulted from surgical excisions is free flaps, these patients may not tolerate a lengthy operation, and may not be appropriate candidates for free flap operations.

Pedicled Pectoralis major muscle, muscle-cutaneous flap was applied to 13 patients with advanced head and neck tumours and serious medical problems who admitted to our clinic between the years of 1997 and 2002. In 38% of the patients, complications as partial necrose, orocutaneous fistule, wound enfection were seen. Functional and aesthetic results were satisfactory. In conclusion, Although, for the reconstruction of the defects resulted from tumour excisions of head and neck, the ideal is free flaps, the pedicled pectoralis major muscle, muscle-cutaneous flaps should still be considered as a readily accessible alternative in patients with advanced ages and additional medical problems. It is useful because of it's safe, providing well vascularized bulky tissue. Good results can be obtained with appropriate hands and endications.

Keywords: Head and Neck reconstruction, system ic disease, pectoralis major flap.

Giriş

Baş boyun kanserleri sık görülen kanserlerdendir ve en sık görülen tip epidermoid karsinomdur. Esas tedavi cerrahi, radyoterapi veya bunların kombinasyonudur. Tedavi anatomik lokalizasyona, tümörün yaygınlığına, histolojik tipine, kişinin performansına ve genel sağlık durumuna, cerrahın tecrübesine, hastanın postoperatif takibinin yapılıp yapılamayacağına ve seçilecek tedavinin morbiditesine göre seçilir¹.

Cerrahi tedavide ana strateji lokal hastalığın tamamen ortadan kaldırılması, vital yapıların mümkün olduğunca korunması, minimal cerrahi morbidite,

fonksiyon, estetik ve yaşam kalitesinin maksimum kazandırılmasıdır^{1,2}.

Operasyon sonrası oluşacak defektin rekonstrüksiyonda daha iyi fonksiyonel ve estetik sonuçlar için anında onarım yapılır¹. Günümüzde baş boyun kanseri eksizyonu sonucu oluşan geniş defektlerin rekonstrüksiyonu için serbest flepler ilk seçenektir. Ancak baş-boyun kanserli hastalar genelde ileri yaşlardadır ve bu hastalarda özellikle kardiyovasküler sistem ile pulmoner sisteme ait ek medikal problemler olabilmektedir. İleri yaşa ve ek medikal problemlere sahip hastalar çoğu zaman uzun sürebilecek bir operasyonu tolere edemeyebilir ve serbest flep operasyonu için uygun aday olmayabilir. Bu tür hastalarda operasyon süresinin kısa tutulması ve daha garantili operasyon tekniklerinin kullanılması gerekebilir. Bu nedenle ileri tümörü ve ek medikal problemleri olan seçilmiş hastalarda daha güvenli olması, bol ve iyi vaskularize doku sağlaması, anatomik sahaya yakın olması gibi avantajlarından dolayı çevresel kas veya kas-deri flepleri kullanılabilir ve bu flepler içinde en önemlisi pektoralis major fleptir³.

Bu çalışmamızda; 1997- 2002 yılları arasında kliniğimize ilerlemiş baş-boyun kanseri nedeniyle başvuran, ileri yaşı ve ek ciddi medikal problemleri olan 13 hastaya eksizyon sonrası rekonstrüksiyon amacıyla uyguladığımız pediküllü pektoralis major kas veya kas- deri flepleri sunulmakta olup bu fleplerin avantaj ve dezavantajları tartışılmaktadır.

Gereç ve Yöntem

Kliniğimize 1997-2002 yılları arasında ileri baş-boyun kanseri nedeniyle başvuran ve ek medikal problemi olan 13 hastaya tümör eksizyonu sonucu oluşan geniş defektleri için rekonstrüktif amaçlı pediküllü pektoralis major kas, kas-deri flebi uygulandı. Hastaların yaşları 50- 86 arasında olup, ortalama yaş 71 idi (Tablo 1).

Tablo 1 : Hastaların; sistemik hastalık, lokalizasyon, tümör tipi, yapılan operasyon, komplikasyon, takip süresi ve nüks sıklığına göre sınıflandırılması

| Hasta no Yaş Cinsiyet | Sistemik hastalık | Lokalizasyon | Tümör tipi Evre | Yapılan operasyon | Komplikasyon | Takip Süresi | Nüks |
|-----------------------------|-------------------|--------------------------|--------------------|--|--------------------------|--------------|------|
| 1 75 K | ASKH | Sağ bukkal Mukoza | SCC T3N1MO | Eksizyon+sağ RBD +PMKDF | | 12 ay | - |
| 2 71 E | ASKH | Sağ bukkal Mukoza | SCC T4N1MO | Eksizyon+ sağ RBD + PMHDF | | 17 ay | - |
| 3 50 E | DM | Alt dudak ve Mentum | SCC T4N2a1MO | Eksizyon+ sağ RBD + PMKF | Parsiyel Nekroz | 6 ay | Ex |
| 4 64 E | ASKH | Sağ bukkal Mukoza | SCC T3 N1 MO | Eksizyon+sağRBD + Alveolektomi PMKDF | | 14 ay | - |
| 5 75 E | ASKH | Sağ bukkal Mukoza | SCC T3 N1 MO | Eksizyon+sağRBD + PMKDF | Orokutan Fistül | 24 ay | - |
| 6 86 E | ASKH | Sol Preaurikuler | SCC T3 N1 MO | Eksizyon+ sol RBD + PMMKF | | 6 ay | - |
| 7 69 E | HT | Sol bukkal Mukoza | SCC T4 N1 MO | Eksizyon+HMM + sol RBD+PMKDF | Donör alanda açılma | 34 ay | + |
| 8 73 E | ASKH | Sol bukkal Mukoza | SCC T 4N1 MO | Eksizyon+ HMM+ sol RBD+ PMKDF | | 24 ay | - |
| 9 58 E | ASKH | Sol bukkal Mukoza | SCC T4 N1 MO | Eksizyon+sol RBD PMKDF | Yara yeri Enfeksiyonu | 13 ay | + |
| 10 66 K | HT KOA | Sol bukkal yüz derisi | SCC T3 N1 MO | Eksizyon+solRBD+ PMKDF | | 36 ay | - |
| 11 81 E | ASKH | Sol bukkal Mukoza | SCC T4 N1 MO | Eksizyon+solRBD + PMKDF | | 6 ay | - |
| 12 70 E | KOA | Sağ Preaurikuler | SCC T3N1MO | Esizyon+sağMRBD + PMKDF | | 27 ay | - |
| 13 85 E | ASKH | Sağ bukkal Mukoza | SCC T3 N1 MO | Eksizyon+HMM + sağ RBD+ PMKDF | Orokutan Fistül | 4 ay | - |

KOA: Kronik obstrüktif akciğer hastalığı, ASKH: Arteriyosklerotik kalp hastalığı, DM: Diabetes mellitüs, HT: Hipertansiyon, RBD: Radikal boyun diseksiyonu, PMKF: Pektoralis major kas flebi, PMKDF: Pektoralis major kas-deri flebi, HMM: hemimandibulektomi

Hastaların 2' si kadın, 11' i erkek idi. Hastalardaki ek medikal problemler olarak, 9' unda ileri derecede arteriosklerotik kalp hastalığı (ASKH)1' inde tip 2 diabetes mellitüs (DM),1' inde stabil olmayan hipertansiyon (HT),1' inde hipertansiyon ile beraber kronik obstrüktif akciğer hastalığı (HT+ KOA) ve 1' inde ise ileri derecede kronik obstrüktif akciğer

hastalığı (KOA) mevcut idi. Kanser, 9 hastada oral bukkal mukozada (Resim1,2), 2 hastada preaurikuler bölgede, 1 hastada alt dudakta ve mental bölgede, 1 hastada ise yüzün bukkal bölgesi derisinde lokalize idi. Kanser tipi olarak tümü epidermoid karsinom idi. Hastalar Amerikan kanser komitesinin sınıflamasına



Resim 1 : Sağ bukkal bölgede epidermoid karsinom olan hastanın preoperatif görüntüsü



Resim 2 : Tümörün ağız içindeki görüntüsü

göre sınıflandırıldı. Buna göre 7 hasta evre III, 6 hasta evre IV idi. Hastaların tümüne kanserin geniş eksizyonu ile birlikte boyun diseksiyonu, 3 hastaya hemimandibulektomi 1 hastaya mandibula alveolektomi uygulandı. Hemimandibulektomi uygulanan 3 hastanın kemik defekti için rekonstrüksiyon plağı uygulandı. Pediküllü pektoralis major flebi hastalardan 12' sine kas-deri flebi olarak uygulanıp 9 hastada deri adası oral mukoza olacak şekilde kullanıldı, flebin yüz cildi olacak kas kısmının üzerine uyluktan alınan kısmi kalınlıkta deri grefti uygulandı (Resim 3, 4, 5, 6).



Resim 3 : Tümör eksizyonu sonrası oluşan defektin peroperatif görüntüsü



Resim 4 : Cilt adası ağız içine getirilen myokutan flebin kas üzerine deri grefti uygulanmış erken post operatif görüntüsü



Resim 5 : Hastanın postoperatif 1 yıl sonraki görüntüsü



Resim 6 : Flebin ağız içindeki postoperatif 1 yıl sonraki görüntüsü

Kas-deri flebi olarak kullanılan hastalardaki deri adasının boyutları 5x7 cm. ile 8x14 cm. arasında idi. Bu hastaların tümünde donör alan primer kapatıldı. Bir hastada ise sadece kas flebi olarak üzerine kısmi kalınlıkta deri grefti ile beraber uygulandı. Tüm hastalara postoperatif radyoterapi uygulandı.

Bulgular

Hastalar ortalama 13 gün yatırıldı. 1 hastada parsiyel nekroz, 2 hastada orokutan fistül, 1 hastada yara yeri enfeksiyonu, 1 hastada ise pektoralis major kas-deri flebi donör alanında sütür hattında açılma oldu. Parsiyel nekroz gelişen hastanın oluşan defekti

için debridman sonrası lateral pediküllü alın flebi uygulandı. Orokutan fistül gelişen hastalardan birisinde fistül spontan olarak kapanırken, diğerinde ise lokal fleplerle fistül onarıldı. Yara yeri enfeksiyonu gelişen hasta lokal yara yeri bakımı ile tedavi edildi, donör alanda açılma olan hastanın mevcut problemi için ise sekonder sütürasyon uygulandı. Diğer hastalarda sorunsuz iyileşme oldu.

Hastalar 4-36 ay arası olmak üzere ortalama 16 ay takip edildi. Hastaların 2' sinde lokal nüks saptandı, 1 hasta ise uzak metastaz nedeniyle exitus oldu. Sonuçlar fonksiyonel ve estetik olarak kabul edilebilir olarak değerlendirildi.

Tartışma

Klinikte sık karşılaşılan kanserlerden olan baş boyun kanserlerinin cerrahi tedavisinde ana amaç lokal hastalığın tamamen ortadan kaldırılması, mümkün ise vital yapıların korunması, minimal cerrahi morbidite, fonksiyon, estetik ve yaşam kalitesinin maksimum kazandırılmasıdır^{1,2}.

Tedavi, kanserin anatomik lokalizasyonuna, yaygınlığına, histolojik tipine, kişinin performansına ve genel sağlık durumuna, cerrahın tecrübesine, hastanın postoperatif takibinin yapılıp-yapılmayacağına ve uygulanacak tekniğin morbiditesine göre seçilir. Günümüzde daha iyi fonksiyonel ve estetik sonuçlar için anında rekonstrüksiyon uygulanmaktadır¹.

Çoğu hastada mortalite ve morbiditenin nedeni metastazdan çok lokal invazyon ve yayılımdır. Bu nedenle kanserin lokal kontrolü önemlidir. İleri kanserlerde geniş eksizyonlar gerekir ve eksizyon sonrası önemli derecede kompozit defekt oluşmaktadır. Hem kozmetik olarak iyi bir görünüm yaratmak hem de baş-boyunda mevcut önemli fonksiyonları tekrar oluşturabilmek önemlidir. Bunun için iyi kalite ve vaskularizasyona sahip dokuya ihtiyaç vardır ve onarım tümörün eksizyonu kadar önemlidir^{2,4}.

Baş boyun kanseri olan hastalar genelde ileri yaşlardadır ve sıklıkla kardiyovasküler ve pulmoner sisteme ait ek medikal problemleri vardır. Bu ek medikal

problemler seçilecek operasyonun tekniğini ve süresini etkileyebilmektedir. Yine ülkemizin ve özellikle bölgemizin sosyokültürel, ekonomik ve coğrafi özelliklerinden dolayı hastalar ileri evrelerde kliniklere başvurmakta olup eksizyon sonrası oluşan geniş defektlerin rekonstrüksiyonu için kanlanması iyi olan ve bol doku sağlayan fleplere ihtiyaç olmaktadır. Bu amaçla günümüzde serbest fleplerin kullanımı ilk seçenek iken ileri kanseri olan ve ek medikal problemi olan hastalarda daha güvenli olması, bol ve iyi vaskularize doku sağlaması, anatomik sahaya yakın olmasından dolayı başta pediküllü pektoralis major kas, kas-deri flebi olmak üzere çevresel kas veya kas-deri flepleri de kullanılabilir³.

Pektoralis major flebi baş boyun cerrahisinde önemli katkılarda bulunmuş ana fleplerden birisidir, baş-boyunda orbital kavite, temporal ve parietal bölgeye kadar uzanabilir, bu flebin kullanımından sonra baş boyun rekonstrüksiyonu oldukça kolaylaşmıştır^{5,6,7}.

Baş boyun defektlerinin rekonstrüksiyonunda serbest flepler güvenli ve kullanışlı olmasına rağmen pektoralis major flep iyi vaskularize bol doku sağladığı ve komplike bir cerrahi gerektirmediği için günümüzde geçerliliğini korumakta olup deneyimli ellerde ve uygun hastalarda mükemmel sonuçlar elde edilmektedir^{2,3}.

Pektoralis major flep fazla miktarda doku sağlar, mükemmel kan akımı vardır, anatomik olarak sahaya yakındır ve anında rekonstrüksiyonu mümkün kılar^{3,8-10}. Üzerindeki deri adası ile beraber kullanılabilir, boyun diseksiyonu yapılan hastalarda karotisi örter, boyun konturunu sağlar^{5,8-14}. Minimal donör alan morbiditesi yaratır, donör alan kozmetik olarak kabul edilebilir ve genelde deri greftine gerek kalmadan primer kapatılabilir^{6,8,14}. Postoperatif radyoterapiyi iyi tolere eder, radyoterapili alanın dışından getirildiği için önceden radyoterapi gören hastalarda güvenle kullanılabilir ve bu tip hastalarda komplikasyonu düşüktür^{10-13,15}. Pektoralis major flep seçilmiş hastalarda kanlanması iyi olan dokuya ihtiyaç var ise iyi bir seçenektir³. Ayrıca pektoralis major flep tek flebin yeterli olmadığı durumlarda serbest fleplerle birlikte kullanılabilir¹⁰.

Pediküllü pektoralis major kas, kas-deri flebi günümüzde baş-boyun rekonstrüksiyonunda daha sıklıkla kullanılan serbest fleplerle kıyaslandığında, hastanede kalma ve ücret açısından dezavantajlı olmasına rağmen, operasyon süresi ve uygulamasının kolaylığı açısından daha avantajlıdır^{3,16}. Operasyon süresi serbest flebe kıyasla daha kısa olduğu için özellikle ek medikal problemleri olan ve uzun sürebilecek bir operasyonu tolere edemeyecek ileri yaşaki hastalarda tercih sebebidir¹⁶. Ayrıca komplike bir cerrahi prosedür gerektirmez; özellikle teknik nedenlerden ve hastanın genel durumunun uygun olmamasından dolayı mikrocerrahi yapılamıyorsa pektoralis major flep ilk seçenek olabilir¹⁷.

Çalışmamıza dahil ettiğimiz hastalar ileri yaşlarda olup ortalama yaşları 71 idi. Hastalarımızın 9'unda ileri derecede arteriosklerotik kalp hastalığı, 1'inde tip 2 diabetes mellitus, 1'inde hipertansiyon, 1'inde ileri derecede kronik obstrüktif akciğer hastalığı, 1'inde kronik obstrüktif akciğer hastalığı ile beraber hipertansiyon mevcut idi. Yapılan kardioloji, dahiliye, göğüs hastalıkları ve anesteziyoloji konsültasyonları sonucu bu ileri yaşlara sahip ve ciddi ek medikal problemleri olan hastaların uzun sürebilecek bir operasyonu tolere edemeyebilecekleri belirtildi. Bunun üzerine bu hastalara eksizyon sonrası gelişen kompozit defektleri için operasyon süresinin daha kısa tutulabildiği ve daha garantili olan pediküllü pektoralis major kas, kas-deri flepleri kullanıldı. Ortalama operasyon süresi 5 saat olup hastalarda peroperatif ve postoperatif dönemde önemli bir sorun ile karşılaşılmadı.

Hastalarımızın 7'sinde evre III, 6'sında ise evre IV kanser mevcut idi. Bu ileri kanserlerin eksizyonu sonucu geniş ve kompozit defektler gelişti. Rekonstrüksiyon için pediküllü pektoralis major flep 13 hastamızın 12'sinde kas-deri flebi, 1'inde ise sadece kas flebi olarak kullanıldı. Kas-deri flebi olarak kullanılan hastalarımızın 9'unda oral bukkal bölgede, 1'inde mentum ve alt dudakda, 2'sinde preaurikuler bölgede kanser mevcut idi. Oral bukkal mukozada kanser bulunan hastalarda eksizyon sonucu yanak bölgesinde tam tabaka defekt oluştu. Bu hastalarda pektoralis major flep kas-deri flebi olarak kullanıldı ve

deri adası oral mukoza defektinin onarımı için kullanıldı; yüz cildi olacak kas kısmının üzerine ise uyluktan alınan kısmi kalınlıkta deri grefti uygulandı. Preaurikuler bölgede kanseri olan ve eksizyon sonucu geniş defekt olan 2 hastada kalın bir dokuya ihtiyaç olduğu için pektoralis major kas-deri flebi olarak kullanıldı. Sadece yüzün bukkal bölgesi derisinde kanseri olan ve eksizyon sonucu oral mukozanın sağlam kaldığı 1 hastada ise pektoralis major, kas flebi olarak ve üzerine kısmi kalınlıkta deri grefti uygulanarak kullanıldı. Kas-deri flebi olarak kullanılan hastalardaki deri adasının boyutları 5x7 cm. ile 8x14 cm. arasında idi. Bu hastaların tümünde donör alan primer kapatıldı. Hastalarımızın tümüne boyun diseksiyonu da uygulandı. Özellikle radikal boyun diseksiyonu yapılan hastalarımızda pektoralis major flebin pedikülü karotisi iyi bir şekilde örttü ve boyun konturunu da iyi bir şekilde sağladı.

Komplikasyon olarak total veya parsiyel flep kaybı, orokutan fistül, sütür hattında açılma, donör alan sütür hattında açılma olabilir. Komplikasyon oranı % 8,8 ile % 63 arasında değişmekle birlikte total flep kaybı % 1,5- 4,1 arasındadır. Ancak pek çok komplikasyon minördür ve cerrahiye gerek kalmaz^{3,5,9,18}. Minör fistüller kendi kendine kapanabilir⁸.

Komplikasyonların azaltılması için flep planlamasının iyi yapılması, operasyon tekniğinin iyi olması, iyi ve yakın bir postoperatif takip ile tecrübe gerekir^{5,14}.

Total flep kaybında sebep pozisyon bozukluğu, sigara, supraklavikuler subkutan tünelde pedikülün sıkışması, kötü diseksiyon, plak basısı ve deri adasında uygunsuz destekten dolayı ayrılmadır^{5,9,18}.

Ağız için deri adası kullanıldığında özellikle orokutan fistül riski fazladır. Orokutan fistül komplikasyonunun azaltılması için deri adası yeterli olmalı ve sütür hattı gergin olmamalıdır⁸.

Bizim hastalarımızın ise 1'inde parsiyel nekroz, 2'sinde orokutan fistül, 1'inde yara yeri enfeksiyonu ve 1'inde donör alandaki sütür hattında açılma komplikasyon olarak saptandı. Komplikasyon oranımız %38 idi. Parsiyel flep kaybı gelişen hastamızda sebep olarak ileri düzeyde sigara kullanıcısı olması ve hemimandibulektomi defekti için kullandığımız

rekonstrüksiyon plağının basısı sebep olarak düşünüldü. Parsiyel nekroz olan hastamıza debridman sonucu gelişen defekti için lateral pediküllü alın flebi uygulandı. Orokutan fistül gelişen olgularımızda sütür hattındaki gerginlik sebep olarak düşünüldü ve bir hastamızın orokutan fistülü spontan kapanırken bir hastamızın orokutan fistülünün onarımı için ise lokal flepler kullanıldı. Bir hastamızda yara yerinde enfeksiyon gelişti, postoperatif takibin yeterli olmaması sebep olarak düşünüldü ve lokal yara yeri bakım tedbirleri ile problem giderildi. Bir hastamızda ise donör alanda sütür hattında açılma gelişti, sütür hattının gerginliği sebep olarak düşünüldü ve sekonder sütürasyon ile sorun giderildi.

Pektoralis major flebinin dezavantajları ise; kalın olması, donör alanı için bazen deri greftine gereksinim olması ve donör alan morbiditesi, kalın olan flebin ve pedikülünün olabilecek nüksleri gizleyebilmesi, erkeklerde ağız içine kıllı doku gelebilmesi ve bunun kişiyi rahatsız etmesi, kadınlarda memede deformasyona yol açabilmesi ve özellikle radikal boyun diseksiyonu yapılan hastalarda kol fonksiyonlarının bozulabilmesidir^{3,11,13}. Bizim hastalarımızda ise erkek hastalarda ağız içinde kıl olması hastalar tarafından en çok şikayet olan konu idi, bunun dışında hastalarımızın belirttiği ve bizim de takipte karşılaştığımız önemli bir sorun olmadı.

Sonuç olarak; kanser eksizyonu sonucu oluşan baş boyun defektlerinin rekonstrüksiyonunda günümüzde serbest flepler ilk seçenek olmasına rağmen özellikle seçilmiş, ileri yaşı ve ek ciddi medikal problemleri olan, bu yüzden komplike ve uzun sürebilecek bir cerrahi işlemin yapılamadığı hastalarda pediküllü pektoralis major kas veya kas-deri flebi göz önünde bulundurulmalıdır. Güvenli olması, iyi vaskülarize bol ve yeterli doku sağlamasından dolayı kullanılışlıdır, uygun ellerde ve endikasyonlarda oldukça iyi sonuçlar alınabilmektedir.

Kaynaklar

- 1- Elizabeth A. Blair, David L. Callender: Head and neck cancer (the problem) *Clinics in plastic surgery* 1994; 21 (1) : 1-7.
- 2- Geoffrey C. Gurtner and Gregory R. D. Evans: Advances in head and neck reconstruction. *Plast Reconstr Surg* . 2000;106(3) : 672-682.
- 3- Ross I. S. Zbar, Gerry F. Funk, Timothy M. McCulloch. Scott M. Graham, Henry T. Hoffman : Pectoralis major myofascial flap: A valuable tool in contemporary Head Neck reconstruction. *Head and Neck* 1997;19(5): 412-418.
- 4- Hyun T. Cho, Frank Mignogna, Kenneth Garray, Andrew Blitzer: Delayed failure of myocutaneous flaps in head and neck reconstruction. *Laryngoscope* 1983; 93: 17.
- 5- Austin I. Mehrhof, Arthur Rsenstock, James P. Neifeld, Wyndell H. Merritt, S. Dawson Theogaraj, et al.: The pectoralis major myocutaneous flap in head and neck reconstruction. *The American Journal of Surgery*. 1983; 146: 478-482.
- 6- Stephan Ariyan: Further experiences with the pectoralis major myocutaneous flap for the immediate repair of defect from excisions of head and neck cancers. *Plast Reconstr Surg*. 1979; 64(5) : 605- 612.
- 7- Edward H. Withers, John D. Franklin, James J. Madden, John B. Lynch: Pectoralis major musculocutaneous flap. A new flap in head and neck reconstruction. *American j Surg* 1979;138 : 537-543.
- 8- Se-Min Baek, William Lawson, Hugh F. Biller. : An analysis of 133 pectoralis major myocutaneous flaps. *Plast Reconstr Surg*. 1982; 69 (3) : 460-567.
- 9- Robert D. Huang, Steven M. Silver, Akhtar Hussain, Steven M. Parnes, Paul D. Wing: Pectoralis major myocutaneous flap: analysis of complication in a va population. *Head and Neck*. 1992; 14(2): 102-106.
- 10- Hung-Chi Chen, Ferit Demirkan, Fu-Chan Wei, Shao-Loung Cheng, Ming-Huei Cheng, et al.: Free fibula osteoseptocutaneous-pedicled pectoralis major myocutaneous flap combination in reconstruction of extensive composite mandibular defects. *Plast Reconstr Surg*. 1999;103(3): 839-845.
- 11- Robert C. Bone: Myocutaneous flaps: Strategy for utilization. *Laryngoscope* 1981: 91; 735-743.
- 12- Hosi M. Bhatena and Naozer M. Kavarana: Folded, bipadded composite flap in head and neck reconstruction. *Head and Neck* 1990; September/october: 386-391.
- 13- David E. Schuller: Limitations of the pectoralis major myocutaneous flap in head and neck cancer reconstruction. *Arch Otolaryngol*. 1980; 106 : 709-714.
- 14- Robert H. Maisel, Stephen L.Liston, GeorgeL. Adams: Complications of pectoralis myocutaneous flaps. *Laryngol* 1983; 93 : 928-930.
- 15- Linda J. Gardiner, Stephan Ariyan, Harold C.Pillsbury: Myocutaneous flaps fo challenging problems in head and neck reconstruction. *Arch Laryngol*. 1983; 109 : 396-399.
- 16- Stephen S. Kroll, Gregory R. D. Evans, Daniel Goldberg, Bao-guang Wnag, Gregory P. Reece, et al.: A comparison of resource costs for head and neck

reconstruction with free and pectoralis major flaps. *Plast. Reconstr. Surg.* 1997; 99 (5):1282-1286.

- 17- **Kensuke Kiyokawa, Yoshiaki Tai, Hiroko Yanaga Tanabe, Yojiro Inoue, Toshihiko Yamauchi, et al.:** A method that preserves circulation during preparation of the pectoralis major myocutaneous flap in head and neck reconstruction. *Plast Reconstr Surg.* 1998;102 (7): 2336-2345.
- 18- **Peter J. Moloy, Felix E. Gonzales:** Vascular anatomy of the pectoralis major myocutaneous flap. *Arch otolaryngol head and neck.* 1986; 112 jan; 66-69.

Yazışma adresi:

Dr. Metin Yavuz

Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Plastik ve
Rekonstrüktif Cerrahi Anabilim Dalı

01330 BALCALI / ADANA

Tel: 0322 3386929

E-mail: myavuz@cu.edu.tr

