

Buerger Hastalığı ile Serum Demiri ve Demir Taşıyan Elemanlar Arasındaki İlişkinin Değerlendirilmesi

Ali Ankan, Hasan Tahsin Keçelgil, Ferişt Kolbakır

Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kalp ve Damar Cerrahisi ABD-Samsun

ÖZET

Birçok inflammatuar ve infeksiyöz hastalıkta değişik oranlarda hipoferrimi ve kronik hastalık anemisine rastlanılmaktadır. "İnflammatuar kökenli Buerger Hastalığında da böyle bir patoloji söz konusu olabilir mi?" sorusuna yanıt bulmaya çalışıldı. 26 gönüllü Buerger hastasından alınan kan numunelerinde serum demiri, demir bağlama kapasitesi, ferritin ve transferrin düzeylerine bakıldı. Ayrıca hemogram analizleri ve sedimentasyon ölçümleri yapıldı. 30 kişilik kontrol grubuyla bu değerler karşılaştırıldı. İstatistiksel analizler sonucunda hasta grubunda serum demir konsantrasyonu anlamlı olarak düşük bulundu ($p<0.05$). Sedimentasyon düzeyi hasta grubunda anlamlı olarak yüksekti ($p<0.05$). Diğer parametreler arasında gruplar arası anlamlılık yoktu ($p>0.05$). 2 hastada kronik hastalık anemisi, bir hastada demir eksikliği anemisi bulgularına rastlanıldı. Ayrıca hastaların Buerger Hastalığı ile ilgili şikayetleri, sigara öyküleri, muayene bulguları, uygulanan tedavi yöntemleri saptanarak literatür bilgileriyle karşılaştırıldı.

Anahtar kelimeler: Buerger Hastalığı, serum demir konsantrasyonu, hipoferrimi, kronik hastalık anemisi.

SUMMARY

PLASMA IRON CONCANTRATION, IN PATIENTS WITH BUERGER'S DISEASE

Many inflammatory and infectious disease are coincides hipoferrimi and chronic disease anemia at variable proportions. "May these pathologies be at inflammatory Buerger's Disease?" Studies for found answer at this question. Serum iron, iron binding capacity, ferritin and transferrin levels were looked at 26 volunteer Buerger's patients. In addition hemogram analysis and sedimentation measure were done. This results were compared with 30 persons control group. Serum iron concentration at patient group found meaningful low at result statistical analysis ($p<0.05$). Sedimentation levels were meaningful high at patient group ($p<0.05$). In other parameters weren't meaningful between groups ($p>0.05$). Chronic diseases anemia at 2 patients, iron deficiency anemia at one patient had been coincided. Also all patients complaints with connected Buerger's Disease, tobacco stories, examination finds, treatment forms were fixed and compared with literature knowledges.

Key words: Buerger's Disease, serum iron concentration, hipoferrimi, chronic disease anemia.

GİRİŞ

Buerger Hastalığı sigara içen genç erkeklerde ekstremitelerin orta ve küçük ölçekli arterlerinin tıkanıklığı ile karakterize bir hastalığı olup, ilk kez 1878'de Winiwarter tarafından tanımlandı (1). Winiwarter'in "endarteritis obliterans" olarak adlandırdığı bu hastalığın ismi, 30 yıl sonra Leo Buerger tarafından

daha spesifik olması açısından "tromboanjitis obliterans" olarak değiştirildi (2). Bu yeni tanım daha sonraki dönemde klinisyenler ve patologlar tarafından geniş kabul gördü. Günümüzde ise hastalık histopatolojik kriterlerden ziyade, klinik kriterleriyle teşhis edildiği için, Buerger Hastalığı deyimi daha yaygın biçimde kullanılmaktadır (3).

Buerger Hastalığı, 120 yıllık tarihiyle, ilk

Tablo 1. Olguların Yaş, Cinsiyet ve Hastalık Öykülerinin Değerlendirilmesi

Yaşı	54	34	44	40	37	35	63	50	53	27	40	36	36	40	36	49	52	35	55	60	38	31	40	39	48
Cinsi	E	E	E	E	E	E	E	E	E	E	E	E	E	E	E	E	E	E	E	E	E	E	K	E	E
Şikayete başlama yaşı	31	28	40	23	26	20	50	44	26	19	23	21	26	30	19	29	42	35	50	41	36	23	38	37	37
Sigaraya başlama yaşı	15	9	14	15	12	14	15	20	16	7	15	7	20	15	17	16	21	22	13	20	20	12	15	21	11
Sigara-ilk şikayet arası süre (yıl)	16	19	26	8	14	6	35	16	10	12	8	14	6	15	2	13	21	13	37	19	16	11	23	16	26
Ortalama günlük sigara miktarı	20	60	20	20	10	20	20	20	20	20	30	50	10	20	8	20	20	10	20	20	20	50	20	50	20
Dr. takip süresi (yıl)	11	6	1	16	6	14	8	6	23	7	16	15	10	7	1	15	10	0	3	15	1	0	1	0	0
Etkilenen extremité sayısı	2	2	3	2	2	2	1	2	4	2	1	1	2	2	2	2	4	1	2	3	4	4	1	2	2

tür taramalarında Buerger Hastalığıyla ilgili böyle bir araştırma yapılmadığını gördük. Hakkında epidemiyolojik, genetik, immüno- lojik birçok araştırma yapılan ve hala birçok noktada bilinmezliğini koruyan bu hastalık hususunda, Buerger Hastalığı ile serum de- miri ve demir taşıyan elemanlara rasındaki ilişkinin değerlendirilmesine yönelik olarak bu çalışma planlandı ve yürütüldü.

GEREÇ VE YÖNTEM

1987 ve 1997 yılları arasında kliniğimizde Buerger Hastalığı tanısı konmuş ve bu tanı- la takip edilmekte olan 74 hasta evlerinden çağrıldı. Bunlardan 22'si gönüllü olarak çalış- maya katıldı. Çalışma esnasında polikliniği- mize başvuran 4 yeni tanı konmuş Buerger hastası da çalışmaya dahil edildi.

Toplam 26 hastanın Buerger hastalığı ile ilgili ilk şikayetinin ne olduğu ve ne zaman başladığı, eğer varsa geçmişte başlayıp belli bir süre sonra kaybolan şikayetleri, halen de- vam etmekte olan şikayetleri belirlendi. Has- talar sigara içimi konusunda sorgulandı. Si- garaya ilk kez kaç yıl önce, kaç yaşında başla- dıkları, günlük tüketim miktarları, sigarayı azaltmış ya da bırakmış olma halleri tespit edildi. Fizik muayenede aktif infeksiyon du- rumu, tutulan ekstremité sayısı, ankle-braki- al indeksleri, varsa amputasyon sayısı ve dü- zeyleri eski bulgularıyla karşılaştırılarak kay- dedildi (Tablo 1).

Sabah aç iken kan numuneleri alındı. He- mogram analizleri ve sedimentasyon ölçümü hemen yapıldı. Biyokimyasal ve serolojik testler için alınan kan numuneleri yaklaşık 20 dakika süre ile 5000 devir/dakika santrifüje edildi. Serumlar -20°C derin dondurucuda ölçüm zamanına kadar saklandı. Vakalar ta- mamlandıktan sonra topluca serum demir düzeyi, demir bağlama kapasitesi, ferritin ve transferrin düzeyleri çalışıldı (Tablo 2).

Yaşları 19 ile 45 arasında değişen 5'i bayan toplam 30 sağlıklı kişiden oluşan kontrol gru- bu belirlendi. Buerger hastalarında bakılan

parametrelerin tamamı kontrol grubunda da çalışıldı. Kontrol grubu ortalama değerleri Tablo 3'de gösterildi.

Serum demiri ve demir bağlama kapasitesi, Hitachi 717'de spektrofotometrik yöntemle; transferrin, Behring Nephelometer Analyzer 100'de nefelometrik yöntemle; ferritin Immülite'de kemiluminesan yöntemle ölçüldü. Sedimentasyon Westergreen yöntemiyle belirlendi. Hemogloblin ve hemotokrit değerleri Coulter-STSK otomatik kan sayım cihazında ölçüldü.

Sonuçların istatistiksel analizi SPSS for windows version 5.0 bilgisayar programı ile yapıldı. Gruplar arası karşılaştırmada Mann-Whitney U testi kullanıldı (Tablo 3).

BULGULAR

Çalışma kapsamına alınan hastaların yaşları 23 ile 63 arasında değişiyordu (ortalama 42.23 ± 1.94). İlk şikayet başlama yaşı ortalama 31.61 ± 1.81 , yaş aralığı 19-50 idi. Hastalardan 12'sinde (%46.1) tek bacakta klodikasyon intermitant, 3'ünde (% 11.5) bilateral klodikasyon, 3'ünde (%11.5) iyileşmeyen yara, 4'ünde (%15.4) soğukluk, birinde (%3.8) yanma hissi, ikisinde (%7.7) kol ağrısı ilk başlangıç semptomunu oluştuyordu. Başlangıç semptomları 12 hastada (%46.15) sol alt ekstremitte, 4 hastada (%15.4) sağ alt ekstremitte, 8 hastada (%30.7) her iki alt ekstremitte, 2 hastada (%7.7) kollarla ilgili idi. Hastaların halen devam etmekte olan şikayetleri de derlendi. Enfekte yara ve klodikasyon intermitant'ın birlikte olduğu 12 hasta (%46.1) vardı. Sadece klodikasyon 10 (%38.4), sadece enfekte yara 3 (%11.5) hastada mevcuttu. Bir hasta ise herhangi bir şikayet tariflemiyordu. Geçmiş dönemde kol ağrısı, yara ve bacak klodikasyonu şikayetleri mevcuttu. Sol el 4. parmak ampute idi. Sigara yasağına ciddi bir şekilde uymaktaydı.

Hastalar 7 ile 22 arası yaşlarda sigaraya başlamışlardı. Ortalama sigaraya başlama yaşı 15.38 ± 0.81 idi. Sigaraya başladıktan

semptomların başlangıcına dek geçen süre ortalama 15.84 ± 1.64 yıl idi (aralığı 2-37 yıl). Hastaların günlük sigara tüketimi 8-60 adet arasında değişiyordu (ortalama 24 adet). Hastalar ortalama 7.7 yıl Buerger Hastalığı tanısıyla takip edilmekteydiler (aralığı 0-23 yıl).

Hastalar her kontrollerinde sigarayı bırakmaları öğütlenmesine karşın, bırakmama yönünde inatçı oluşları dikkat çekici idi. Çalışma esnasında hastalardan 9 tanesi sigarayı azaltmadan içmeye devam ettiğini, 8 tanesi azalttığını söyledi. Sigarayı tamamıyla bırakmaların sayısı ise sadece 8 idi.

Hastaların tamamı farklı nedenlerle hastalığa yatırıldı. Hepsine yattıkları süre içerisinde Angiodel (Bencylane hydrogen fumarate) 250 mg/gün 500 cc Rheomakrodeks içinde i.v. infüzyon şeklinde gönderildi. Buna ilave olarak Asetil salisilik asit 300 mg/gün, Dipyridamole 225 mg/gün 3'e bölünerek ve Pentoxifylin 800 mg/gün 2'ye bölünerek per oral uygulandı. 5'i tek taraflı, 4'ü bilateral olmak üzere toplam 9 hastaya lomber sempatektomi uygulandı. Bu hastaların hepsi sempatektomi sonrası şikayetlerin azaldığını ve yara iyileşmesinin hızlandığını ifade ettiler. 5 hastaya majör alt ekstremitte amputasyonu, 8 hastaya parmak amputasyonu, 3 hastaya cilt grefti tatbik edildi.

Klinik muayenede, bir hastada bilateral kronik venöz yetmezlik, bir hastada vena safena magna yetmezliği tespit edildi. Ayrıca 2 hastada venöz yetmezlik bulgusu olmadığı halde vena safena magna trasesi üzerinde doppler incelemesiyle venöz yetmezlik reflüsü tespit edildi.

Hastalar, Orta Karadeniz Bölgesi'ndeki il ve ilçe merkezlerinden kliniğimize gelmişlerdi. Sadece ikisi kırsal yaşam sürmekteydi. Bölgesel yığılma göze çarpmıyordu. Fakat Samsun il merkezinden sadece 3 hastanın çıkması nüfusa oranla düşüklük arz ediyordu.

Biyokimyasal tetkiklerin istatistiksel analizleri neticesinde hasta grubunda kontrol

Tablo 2. Hasta Olguların Demir ve Demir Taşıma Kapasiteleri ile Tam Kan Sayımı Sonuçları (Normal sınırlar ölçülen cihazlara özel uluslararası standartlara göre belirlenmiş olup bu sınırların dışındaki sonuçlar altı çizgili olarak gösterilmiştir).

Normal değer	Fe 65-175 mcg/dl	DBK 70-380 mcg/dl	FERRİTİN 38-370 ng/ml	TRANSFERRİN 204-360 mg/dl	Hb 12-18 gr/dl	Htc % 37-51	RBC 4,20-6,30 M μ L	MCV 80,0-97,0 fL	MCH 20,6-32,0 fL	MCHC 31,0-36,0 g/dl	RDW % 11,5-14,5	SEDİMENTASYON 2-10 mm/saat
1	38	391	73.9	174.4	14.5	44	4.85	90.6	29.8	32.9	13.3	56
2	11	349	44.6	348.4	15.7	46.7	5.43	85.9	28.8	33.5	12.1	8
3	5	186	91.1	284.5	12.8	40.3	4.74	85	27	31.7	12.7	26
4	10	226	180	258.3	14.7	43	5.14	83.7	28.6	34.2	11.9	40
5	7	259	35.7	266.1	15.7	46.9	5.21	89.8	30.2	33.6	12.7	4
6	22	239	63.4	279.3	15	45.6	5.08	89.7	29.5	32.9	14.3	8
7	24	250	70.9	303	14.3	43.2	4.76	90.7	30.2	33.3	12.7	10
8	34	246	42.5	262.8	16.1	48	5.25	91.4	30.7	33.5	13.5	26
9	23	117	139	333.7	15.9	44.5	5.05	88.1	31.4	35.6	12	4
10	33	112	69.3	272.9	13.2	41.7	5.5	91.2	28.8	31.6	13.7	22
11	30	65	122	275.4	15	42.5	5.02	84.6	29.8	35.2	12.2	18
12	16	108	345	350.5	11.2	33.1	4.7	70.4	23.8	33.7	16.4	10
13	100	151	73.4	183.2	14.3	40.8	4.84	84.2	29.5	35	12.6	40
14	23	338	52.2	261.5	14.1	42.8	4.94	86.6	28.5	32.9	15.5	24
15	29	259	43.5	264.9	12.8	40.3	4.74	85	27	31.7	12.7	28
16	39	353	48.3	381.1	14.9	43.8	4.85	90.3	30.7	34	13.1	22
17	39	330	65.1	291.4	15.7	45.7	5.2	87.7	30.1	34.3	13.5	10
18	38	226	227	245.2	14.3	43.5	5.04	86.4	28.4	32.9	15.4	24
19	30	287	18.7	255.3	14.1	41.6	4.94	84.3	28.5	33.9	16.9	8
20	10	127	362	118.9	8	24	2.95	81.3	27.1	33.3	20.7	120
21	89	115	148	207.7	14.9	43.8	4.96	88.4	30	33.9	11.7	14
22	50	240	194	273.3	14.5	46.6	4.94	94.29	29.51	31.31	13.3	14
23	26	214	85.2	222.8	13	37.9	4.24	89.5	30.7	34.2	13.4	50
24	30	350	11	420.4	10.7	33.7	4.87	69.3	22.1	31.8	17.3	30
25	49	500	73.4	355.4	15.7	46	5.3	86.8	29.7	34.2	13.7	24
26	26	214	85.2	330.2	14.5	43.2	4.91	88.1	29.6	33.5	14.3	16

grubuna kıyasla serum demir konsantrasyonunu anlamlı olarak düşük bulundu ($p<0.05$). Ferritin, transferrin, DBK'inde gruplar arası anlamlılık yoktu ($p>0.05$). Sedimentasyon Buerger grubunda anlamlı olarak yüksekti ($p<0.05$).

26 kişilik hasta grubundan 3 tanesinde hemoglobin düzeyi normal sınırların altında idi. Bunlardan birinde (Tablo 2'de 24 nolu hasta) serum demir düşüklüğü yanında DBK artmış, ferritin düzeyi düşmüştü. Hastanın MCV ve MCH düzeyleri normalin altındaydı ve demir eksikliği anemisi olarak değerlendirildi. Diğer 2 hastada (Tablo 2'de 12 ve 20 nolu hastalar) serum demiri düşüklüğü yanında DBK normal ve ferritin düzeyleri üst sınıra yakın idi. MCV ve MCH düzeyleri normal sınırlarda idi. Bu bulgularla kronik hastalık anemisi yönünde değerlendirildi.

TARTIŞMA

Buerger Hastalığı değişik klinisyenler tarafından belirlenmiş değişik klinik tanı kriterlerine sahiptir. Biz bunlardan en popüler olanını, Shionoya'nın tanı kriterlerini esas aldık (4). Hasta grubumuzdan 22'sine kliniğimizde daha önceden Buerger Hastalığı tanısı nedeniyle yatarak, medikal ya/ya da cerrahi tedavi uygulanmıştı. Ayrıca 4 yeni Buerger Hastalığı tanısı konmuş hasta da çalışmaya dahil edildi. Bu hastaların öyküleri, klinik bulgu ve belirtileri Shionoya'nın tanı kriterlerine göre bir elemeye tabi tutulmamakla birlikte, bu kriterler ve diğer literatür bilgileri ile karşılaştırılması yapıldı.

Shionoya'nın tanı kriterleri:

1. Sigara öyküsü
2. Başlangıç semptomlarının 50 yaşından önce görülmüş olması
3. Infrapopliteal oklusiv arteriel lezyonlar
4. Üst ekstremitte tutulumu veya flebitis migrans
5. Sigara dışındaki aterosklerotik risk faktörlerinin olmaması (4)

Bu kriterlerle karşılaştırıldığında hastaların tamamı ağır sigara içen ya da sigara içme öyküsü olan kişilerdi. Hastalar arasında pasif sigara içme öyküsü olan yoktu. Başlangıç semptomları 50 yaşından önce görülmekteydi. Ortalama ilk semptom görülme yaşı 31.61 ± 1.181 idi. Vakaların %42'si 20-30 yaş dilimine tekabül ediyordu. Nielubowicz'in 102 kişilik vaka grubunda ise aynı yaş dilimine düşen hasta oranı toplamın %62.4'si idi (5). Hastaların tamamında infra popliteal oklusiv arter lezyonları mevcuttu. Sigara dışında aterosklerotik risk faktörlerinden hiperkolesterolemi sadece 3 hastada bulundu. Shionoya; "Buerger hastalarında aterosklerotik risk faktörlerinin olmaması tanıyı güçlendirir, fakat varlığı Buerger tanısına engel olmamalıdır" der (3). Hatta Buerger Hastalığının ateroskleroz için predispozan hastalık olduğunu düşünenler var. Ayrıca orta yaş grubunda iken distal arterlerinde Buerger Hastalığına bağlı tıkalıcı lezyonları olanların yaşlılıklarında proksimal segmentlerde aterosklerotik değişikliklerin oluştuğu saptanmıştır (3). Tutulan ekstremitte sayısı konusunda hasta grubumuzla literatür bilgileri arasında ciddi farklılıklar vardır. Hastalarımızın 5'inde (% 19.2) tek alt ekstremitte, 15'inde (% 57.7) iki alt ekstremitte, 2'sinde (% 7.7) 3 ekstremitte, 4'ünde (%15.4) 4 ekstremitte tutulumu görülmüşken, Shionoya'nın 255 hastalık serisinde % 17'sinde 2 ekstremitte, % 43'ünde 3 ekstremitte, % 40'ında 4 ekstremitte tutulumu görülmüş, tek ekstremitte tutulumu ile hiç görülmemiştir (6). Gerek tutulan ekstremitte adeti gerekse üst ekstremitte tutulum oranları bizim vaka grubumuzda oldukça düşük bulunmuştur. Üst ekstremitte tutulumu sadece 6 vakada (% 23) görülmüşken, Shionoya'nın serisinde bu oran % 83'tür (6). Flebitis migrans her ne kadar patognomonik bir bulguysa da aktif dönemde yakalamak oldukça güçtür. Bu durumda hastanın hafızasına ihtiyaç duyulur (6). Bizim hasta grubumuzda aktif flebitis bulgusuna hiç rastlanılmamıştır. Nielubowicz'in hasta grubunda başlangıç semptomu

çoğunlukla ayak ya da parmakta soğukluk ya da hissizlik şeklindeydi (17). Bizim hasta grubumuzda ise ilk semptom hastaların % 46'sında (12 hasta) tek taraflı klodikasyo intermitans idi. Soğukluk ve parestezi sadece 5 hastada (% 19) ilk şikayeti oluşturuyordu.

Buerger Hastalığının belirgin özelliği, inflamatuvar yapısı ve damarlarda obliterasyona sebep olan bir tür anjitis oluşudur. Arteriel akımın kaybolduğu akut dönemde arter duvarı önemli bir yapıya sahiptir. Lümeni tıkanan taze trombus içersinde fokal inflamasyon varlığını gösteren çok sayıda multipl çekirdekli dev hücreler, epiteloid hücreler, mikropseller formunda lökosit kümeleri görülür. Ayrıca lenfosit ve fibroblast gibi inflamatuvar hücreler media ve adventisyayı boydan boya infiltre eder. Kronik dönemde tıkanan arter sertleşmiş ve sıkışmıştır. Çevresindeki ven ve sinir demetine yapışık, disseksiyonu güçtür. İnflamasyon yerini fibröz doku artışına bırakır. Bir sonraki hecmeye inflamatuvar lezyonlar daha proksimalde yeniden başlayacaktır (6,7).

Buerger Hastalığının immünopatogenezi ile ilgili önemli ipuçları elde edilmiştir. Etkilenmiş damarlarda antielastin, C3, C4, organ spesifik otoantikörler (Ig G, Ig A, Ig M)'da artış tespit edilmiştir (8). Romatoid artritte görülen tip I ve Tip III kollajene karşı sellüler ve hümmoral yanıtta artış olması Buerger hastalarında da tespit edilmiştir (9). Adar ve arkadaşları Buerger hastalarıyla aterosklerotik hastaları karşılaştırmış. Buerger hastalarının oluşturduğu grupta Tip I ve Tip III kollojene karşı pozitif yanıt hastaların % 77'sinde tespit edilmişken, aterosklerotik grupta bu oran % 5 olarak bulunmuştur. Buerger hastalarındaki inflamatuvar süreçte ilave olarak iskemide kalmış distal dokularda ülserler ve enfekte yaralar oluşabilmektedir.

İnfeksiyon varlığında ya da inflamasyon durumlarında vücutta demirin redistribüsyonu olmakta ve dolaşımdaki transferrinin demir yoğunluğunda ciddi azalmalar görülmektedir (10). Bu hipoferremik reaksiyonun

Tablo 4. Hasta (Grup-1) ve Kontrol (Grup-2) Gruplarında Bakılan Parametrelerin Ortalama Değerleri

	Grup-1 ortalama (n=26)	Grup-2 ortalama (n=30)	p değeri
Fe, mcg/dl	31.96	66.97	p<0.05
DBK, mcg/dl	240.46	242.2	p>0.05
Ferritin, ng/ml	106.32	100.57	p>0.05
Transferrin, mg/dl	277.72	259.39	p>0.05
Hb, gr/dl	14.06	14.43	p>0.05
Htc, %	42.05	41.42	p>0.05
RBC, M/uL	4.9	4.88	p>0.05
MCV, fL	86.28	87.94	p>0.05
MCH, pg	28.85	29.54	p>0.05
MCHC, g/dl	33.41	43.65	p>0.05
RDW, %	13.91	12.97	p>0.05
Sedimentasyon, mm/saat	25.23	14.12	p<0.05

nedeni ile fizyolojisi tam anlaşılmış değildir. Ancak spekülatif bazı iddialar söz konusudur. Bu iddiaların ortak noktası gelişen hipoferremik yanıtın, vücudun olağandışı durumlara karşı gerçekleştirdiği savunma mekanizmalarından biri olduğu yönündedir. İnfeksiyonun olduğu ilk 24 saat gibi çok kısa bir sürede hipoferremi oluşmaktadır (11,12). Bu yanıt saldırı durumundaki mikroorganizmalardan demirin kurtarılması olarak yorumlanmaktadır (10,13,14). Çünkü demir mikroorganizmaların üremesi için gerekli bir elementtir (13). Hipoferremik serumun bakteriosidik etki yaptığı düşünülmektedir (13,14). Bu savı destekleyen birçok makale mevcuttur. Bullen ve arkadaşları serum demiri yüksek olan kişilerin enfeksiyona daha duyarlı olduklarını tespit ettiler (14). Uzun süreli yüksek demir düzeyine sahip kişilerde fatal septisemiler gelişebildiğini gösterdiler (14). Çoğalmasa için demire bağımlılığı fazla olan plasmodium falciparum ve plasmodium wincke'i'nin demir bağlayıcı desferroksamin ile inhibe edildiği Hershko ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada gösterildi (15). Diğer bir çalışmada ise parenteral demir kullanan yeni doğanlarda ciddi Escherichia Coli sepsisleri-

ne rastlanılmıştır (13). Bazı bakteriler içerdikleri hemolizin ve bazı özel ekzotoksinleri ile eritrositleri parçalayıp yaşamaları ve üremeleri için gerekli demiri temin etme yeteneğine sahiptir (16). Hematom gibi demirin bol miktarda bulunduğu ortamlarda infeksiyonun çok ve şiddetli oluşu demir fazlalığının infeksiyonu eğilimi artırabileceğini düşündürmektedir (17). İnfeksiyon hallerindeki hipoferreremik yanıt bakteriyel infeksiyonlarda oluşmaktadır. Viral infeksiyonlarda böyle bir durum söz konusu değildir (13). Demir bakterilere karşı vücudun savunmasında rol alan poli-morfo-nükleer-lökositlerdeki (PMNL) myeloperoksidaz ve diğer oksijene bağlı mekanizmalar için de gereklidir (18). Lökositlerin artışı ve matürasyonu için de demir vazgeçilmez esansiyel bir elementtir (10). Lökositler bu ihtiyaçlarını normalde dolaşımdaki karaciğer kökenli transferrinden karşılarken infeksiyon hallerinde bu destek bloke olur (10). Bu blokaja rağmen PMNL'lerdeki kalitatif ve kantitatif etkinliğin artışı ile bu hücrelerin bizzat kendilerinin transferrin üretimine başladığı ve bu yolla demiri temin ettikleri yönünde kanıtlar bulunmuştur (10). 26 Buerger hastasından 15'inde aktif yara tespit edilmiş, aktif yarası olanlarda, olmayanlara göre, serum demir konsantrasyonu anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur.

İnflamatuar hastalıklarda ise hipoferreremik yanıt farklı mekanizmalarla oluşur. Lenfoid dokularda uygunsuz lenfomyeloid proliferasyona karşı vücut savunma mekanizması olarak hipoferreremik yanıt oluşturmaktadır (10,19). Lenfomyeloid hücreler matürasyon ve proliferasyon için demir yüklü transferri-ne ihtiyaç duyarlar (10). Bunu engellemek için vücutta önemli boyutlarda demir azalması görülür. Bu azalma şu şekilde gerçekleşir: Birinci olarak, barsaktan demir absorpsiyonu azalır. Barsak mukoza hücreleri demiri rahat aldıkları halde plazmaya salgılamakta yetersizlik vardır (20,19). İkincisi; hepatositler normalde demir naklinde görev alan transferrin üretirken kronik inflammatuar has-

talıklarda olağanüstü bir gayretle demiri sekestre etmekle meşgul olurlar (10,19). Üçüncü ve son olarak, makrofajlar demiri aşırı derecede bağlayarak demirin eritropoetik sisteme geçişine engel olurlar (10). Sonuçta demir barsaktan absorbe edilemeyecek, hepatositler demiri sekestre edecekler ve makrofajların demiri toplama hızı artacaktır. Böylece, demir en zor yol olan ferritinden serbestleştirilerek plazmaya verilecektir (18). Oluşan hipoferreminin, lenfoid hücrelerin matürasyon ve proliferasyonuna engel olduğu tahmin edilse de tam tersine lenfoid proliferasyon artmaktadır (10). Bu ise lenfoid hücrelerin kendi transferrinlerini kendilerinin sentezlemeye başlaması ve ihtiyaçları olan demiri makrofajlardan temin etmesiyle mümkün olmaktadır (10). Djeha ve arkadaşları en etkili transferrin sentezleyen hücrenin makrofajlar olduğunu bildirmektedirler. Fareler üzerinde yaptıkları invitro çalışmalarda fare periton makrofajlarının yarı yarıya dilüe edilmiş hali dahi lenfosit proliferasyonunu kontrol grubuna kıyasla 5 kat artırdığını saptadılar. Makrofajlar tarafından üretilen transferrinin demir doygunluğunun daha etkili ve lenfosit proliferasyonuna katkı konusunda daha yüksek kapasiteli olduğunu buldular. Serum demirinin azalmasına rağmen lenfoid proliferasyonunun devamını bu şekilde açıkladılar (10). Serum demirindeki düşüş, demirin eritropoetik sisteme naklide yetersizlik oluşturacak ve zamanla anemi gelişebilecektir. Birçok inflammatuar, infeksiyöz ve tümöral vakada oluşan kronik hastalık anemisi bu şekilde açıklanabilmektedir. Buerger hastalarındaki serum demirindeki anlamlı düşüş, artan arteriyel, periarteriyel inflamasyona karşılık vücudun meydana getirdiği bir tepki, bir savunma mekanizması olarak yorumlanabilir. Ancak inflamasyon bölgeleri kendi hücrelerince sentezlediği transferrin sayesinde proliferasyonu sürdürebilmektedir. 26 kişilik Buerger hastalığı grubunda oldukça anlamlı hipoferremini görülmesine karşın hemoglobinin ve hemotokrit değerlerinde kontrol grubuna kı-

GÖRÜYÜZ! TEHLİKE

İDEAL ANTİTROMBOTİK AJANIN ÖZELLİKLERİ

YÜKSEK ANTİTROMBOTİK ETKİNLİK

KOLAY KULLANIM

Kiloya ve kullanım süresine bağlı doz ayarı gerektirmez

GÜNDE TEK DOZ

Anti-Xa etkinliği 24 saat devam eder¹

BIYOLOJİK MONİTORİZASYON GEREKTİRMEZ

APTT ve diğer pıhtılaşma testlerini değiştirmedeği belirlenmiştir²



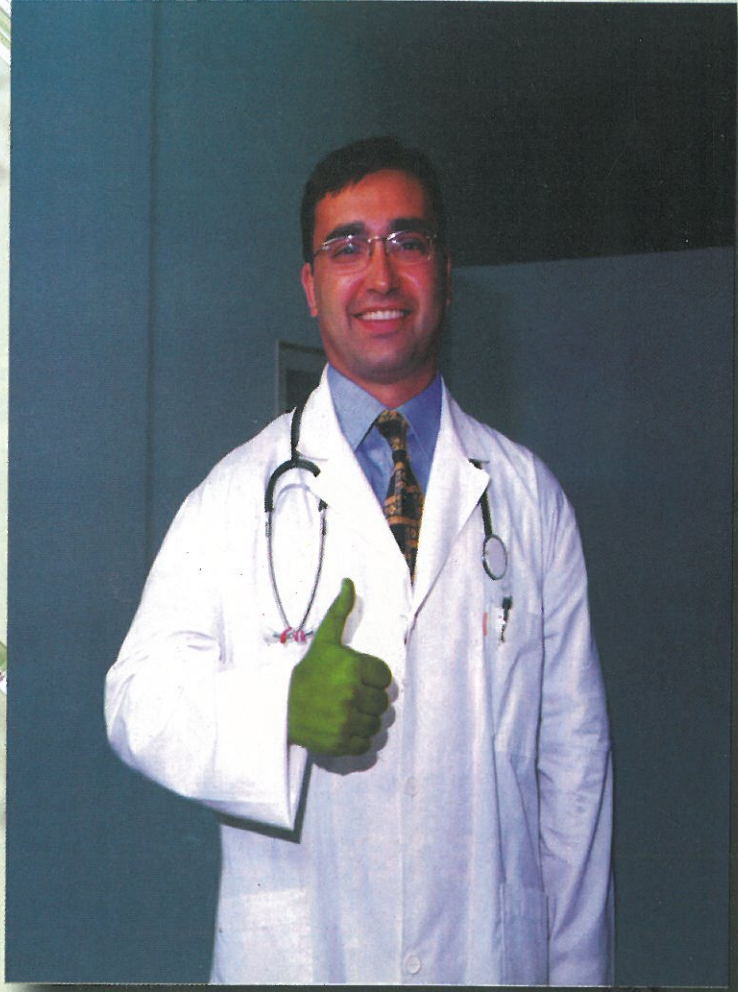
FORMÜLÜ: Her 0.1 ml solüsyonda, 1000 I.U. anti-Faktor Xa aktivitesine eşdeğer 10 mg Enoksaparin ve enjeksiyonluk su (q.s.). **ENDİKASYONLARI:** CLEXANE şu durumlarda endikedir: • Venlerden kaynaklanan ve özellikle ortopedi ve genel cerrahi girişimleriyle ilişkili trombo-embolik hastalıkların önlenmesi • Hemodiyaliz sırasında, ekstrakorporeal dolaşımında tromboz oluşumunun engellenmesi. **KONTRENDİKASYONLARI:** CLEXANE şu durumlarda kontrendikedir: • Akut bakteriyel endokardit • Önemli kanama bozuklukları • İn vitro agregasyon testlerinin enoksaparin varlığında pozitif olduğu trombositopeni vakaları • Aktif peptik ülser • Enoksaparin'e karşı aşırı duyarlılık durumları • Serebrovasküler olaylar • Kanama riskinin artmış olduğu hastalar. **KULLANIM ŞEKLİ VE DOZU:** Uygulama yolu: • CLEXANE subkütan enjeksiyon yoluyla veya diyaliz cihazının arteriyel kolundan uygulanabilir. İntramusküler yoldan kullanılmamalıdır. Uygulama tekniği: • Subkütan uygulamalarda hasta yatar durumda olmalıdır. Deri işaret parmağıyla basparmak arasında tutulur ve iğne vertikal olarak bu deri katmanından mümkün olduğunda derine uygulanır. Uygulamaya karın duvarının ön yan tarafı ve arka yan tarafına, bir doz sağ tarafa verilmişse, bir sonraki doz sola verilecek şekilde yapılmalıdır. Uygulama öncesi enjektör içindeki hava çıkarılmaya çalışılmamalıdır. **Dozaj:** • Enişkinlerde, genel cerrahi girişimleri gibi hastanın orta derecede venöz trombo-emboli riski altında olduğu durumlarda önerilen CLEXANE dozu, günde tek dozda subkütan olarak 20 mg'dir (2000 I.U.). Tedaviye 7-10 gün veya trombo-emboli riski kalkana kadar devam edilmelidir. Hastalara ilk doz, operasyondan yaklaşık 2 saat önce uygulanmalıdır. Ortopedik girişimler gibi, hastanın ilen derecede venöz trombo-emboli riski altında olduğu durumlarda önerilen CLEXANE dozu, günde tek dozda subkütan olarak 40 mg'ye (4000 I.U.) artırılabilir. Böyle vakalarda ilk doz, operasyondan yaklaşık 12 saat önce uygulanmalıdır. Hemodiyaliz seanslarının başlangıcında ekstrakorporeal dolaşımın arteriyel koluna 1 mg/kg (100 I.U./kg) dozunda uygulanır. Uygulanan bu dozla, 4 saatlik bir seans için yeterli etki genellikle sağlanabilmektedir. Tedavinin normalden uzun süren seanslar gibi durumlara bağlı olarak fibrin baskıları gözlenirse, 500-1000 mikrogram/kg'lık (50-100 I.U./kg) ek bir doz uygulamak gerekebilir. **TİCARİ TAKDİM ŞEKLİ VE AMBALAJ İÇERİĞİ:** Her kutuda iki adet kullanıma hazır enjektör içeren ambalajlarda CLEXANE 20 mg/0.2 ml ve CLEXANE 40 mg/0.4 ml RUHSAT SAHİBİ: Eczacıbaş Rhoňe Poulenc İlaç Pazarlama A.Ş. Büyükdere Caddesi, Etila Sokak No. 6 Şaŧter Han Kat 3 Levent 80650 İstanbul ÜRETİCİ FIRMA: Rhoňe Poulenc Rorer, Fransa. **AYRINTILI BİLGİ İÇİN FİRMAYA BAŞVURUNUZ.**

1 PLANNES A ve ark. Thrombosis and Haemostasis 1988; 60(3): 407-410. 2 Vinazzer H ve ark. Haemostasis 1986; 16: 106-115.

Fraxiparine®

NADROPARIN KALSİYUM

Tromboembolik Hastalıkların Profilaksi ve Tedavisinde



Etkin, Güvenilir, Çağdaş, Pratik



0.3 ml 0.4 ml 0.6 ml

Kısa Ürün Bilgisi:

İçerdiği: Nadroparin kalsiyum 1 enjektör 0.3 ml (tek doz) 7.500 AXa ICU (3075 IU AXa), 1 enjektör 0.4 ml (tek doz) 10.000 AXa ICU (4100 IU), 1 enjektör 0.6 ml (dercelemeli enjektör) 15.000 AXa ICU (6150 IU AXa). **Farmakolojik özellikleri:** Fraxiparine, standart heparinden depolimerizasyon yoluyla elde edilen düşük molekül ağırlıklı heparindir. Heparin, yeni jenerasyon antitrombotik ilaçların ilkidir. Tromboembolik borusuklukların profilaksisi ve tedavisinde kullanılan Fraxiparine, subkutan yolla uygulanır, düşük molekül ağırlıklı (4500 dalton) heparindir. Faktör Xa aktivitesini inhibe etkisi güçlüdür, kanın pıhtılaşma aktivitesi üzerindeki inhibe edici etkisi ise, fraksiyonlanmamış heparinin aksine düşüktür. Anti-Xa ile antitrombin aktivitesi arasındaki in vitro oran Fraxiparine için 4'den fazladır, oysa fraksiyonlanmamış heparinde bu oran sadece 1'dir. **Farmakokinetik özellikleri:** Fraxiparine'in farmakokinetiği anti-Xa aktivitesinin ölçümü ile tayin edilmiştir. Subkutan uygulanan Fraxiparine'in anti-Xa aktivitesi hızla başlar ve yaklaşık 3,5 saatte maksimum düzeye ulaşır. Fraxiparine'nin eliminasyonu yavaş olup, anti-Xa aktivitesi uzun sürelidir ve 18 saat sonunda dahi kaydedilebilir düzeydedir. **Endikasyonları:** - Genel cerrahi ve küçük ameliyatlarda trombo-emboli riskine karşı profilaksi olarak, derin ven trombozlarının ve pulmoner embolilerin tedavisinde, hemodiyaliz sırasında pıhtı oluşumunu önlemek için kullanılır. **Kontraindikasyonları:** İlaça aşırı duyarlılık, akut bacak ve el endokarditi, trombositopeni ve Fraxiparine varlığında in vitro agregasyon testinin pozitif olması, kontrol edilemeyen aktif kanama durumları (diseminan intravasküler koagülasyon sendromu), aktif gastro-duodenal ülser, bazı serebro-vasküler hemoraji durumları. **Yan etkileri:** Nadir vakalarda lokalite ile konjonktivada oluşan kanamalar, alerjik reaksiyonlar, trombositopeni, enjeksiyon yerinde küçük hematomlar ve cilt nekrozu bildirilmiştir. Bu durumda tedavi durdurulmalıdır. **Uyarılar:** Kas içine uygulanmaz, karaciğer ve böbrek yetmezliğinde, ağır arteriyel hipertansiyonda, geçirilmiş sindirim sistemi ülserlerinde ve aort aneurizminin damar hastalıkları dikkatli kullanılmalıdır. Fraxiparine plasentaya ve anne sütüne çok düşük düzeyde geçer, ancak kesinlikle gerekmedikçe gebelerde kullanılmamalıdır. Siringa ampuller bir kez kullanıma mahsustur. **İlaç etkileşimleri:** Fraxiparine, non-steroidal antiinflamatuar ilaçlar, salisilatlar, oral antikoagulanlar, trombosit fonksiyonunu etkileyen ilaçlar veya platelet genişleticiler (doksitan gibi) ile birlikte uygulanırken kanama riskini artırabileceğinden dikkatli olunmalıdır. **Doz aşımı:** Protamin hidroklorür veya protamin sülfat intravenöz yolla Fraxiparine'in düşük antikoagulan etkisini nötralize eder. 1 IU protamin HCl, 4 AXa ICU Fraxiparine'i nötralize eder. Örneğin 0.6 ml protamin (625 antiheparin ünitesi/AS) 0,1 ml, 2500 AXa ICU Fraxiparine'i nötralize eder. **Ticari şekli:** 0.3 ml, 2 enjektör 1.647.000 TL, 0.4 ml, 2 enjektör 1.730.000 TL, 0.6 ml 2 enjektör 3.028.000 TL, (29.07.1997)

yaşla anlamlı bir fark bulunmamıştır. Ancak burada unutulmaması gereken sigara içenlerde hipoksiye reaksiyon olarak hemoglobin değerlerinin genelde yükselmekte olduğudur. Ayrıca Szendro ve arkadaşlarının 17 Buerger hastası üzerine yaptıkları çalışmada 14 kişilik kontrol grubuna kıyasla hematokrit değerleri ve fibrinojen seviyeleri daha yüksek bulunmuş, eritrosit filtrabilite indeksi ise düşük bulunmuştur. Sonuçta Buerger hastalarında viskositenin attığını, bunun da intra vasküler tromboza eğilimi artıracağını iddia etmişlerdir (21). Bizim hasta grubumuzda sadece iki hastada kronik hastalık anemisine uyan bulgular tespit edilmiştir. Oysa H.K. Boyd ve arkadaşlarının 130 romatoid artritli hasta üzerinde yaptıkları bir çalışmada hastaların tamamında, sağlıklı kişilerden oluşan kontrol grubuna kıyasla belirin hipoferremi tespit etmişler ve bunun 97'sinde kronik hastalık aemisi tanısı konulmuştur (22). Feelders ve arkadaşları 25 romatoid artritli hastanın tamamında hipoferremi olduğunu, bunun 9'u nonanemik, 7'si demir eksikliği anemisi, 9'unda ise kronik hastalık anemisi olduğunu tespit etmişlerdir (23). Bizim hasta grubumuzda ise 26 hastanın sadece ikisinde serum demir konsantrasyonu normal sınırlarda idi. 3 hastada hemoglobin düzeyleri anemik sınırlarda idi. Bunlardan 2'si kronik hastalık anemisi, biri demir eksikliği yönünde bulgular veriyordu. Hipoferreminin derecesi ile hastalık şiddetinin derecesi korele idi. İskemik, gangrenöz ve kapanmayan yaraların olduğu hastalarda serum demir düzeyleri daha düşük boyutlarda idi. Anemik hasta oranlarının romatoid artrit grubunda daha fazla olması bu hastalarda aneminin multifaktöryel olduğuna dair iddiaları güçlendirmektedir (24). Bunlar arasında, kronik hastalık anemisi ve uzun süreli anti inflamatuvar ilaç kullanımına bağlı gastrointestinal sistemden kornik kan kaybı en önemli iki nedendir. Ayrıca vitamin B12 ve folat eksikliği, diyetle demir alımının azlığı ya da hemolizis de söz konusu olabilmektedir (24). Buerger hastalarında

yaygın sigara kullanımının söz konusu olduğunu, sigara içenlerde ise içmeyenlere oranla hemoglobin düzeylerinin daha yüksek görüldüğünü (sigarapolisitemisi) hatırlatmakta yarar vardır.

SONUÇ

Yapılan geniş literatür taramalarında birçok kronik, inflamatuvar ve enfeksiyöz hastalıkta, hipoferremi ve kronik hastalık anemisinin araştırıldığı tarafımızdan gözlemlenmiştir. Oysa Buerger hastalığı hakkında yapılmış böyle bir çalışma yoktur. Bu çalışmamızda bölgemizde görülen Buerger hastalarının klinik bulgularını literatür bilgileri ile karşılaştırdık. Ayrıca diğer inflamatuvar hastalarda olduğu gibi hipoferreminin Buerger hastalarında da yaygın olarak görüldüğünü, enfekte yaralara sahip olanlarda serum demirinin daha düşük düzeylere indiğini saptadık. Kronik hastalık anemisinin daha az sıklıkla olmakla beraber Buerger hastalarında da görülebileceği kanaatine vardık. Sonuç olarak, Buerger hastaları ile ilgili üzerinde yeni immünolojik, biyokimyasal ve histopatolojik araştırmaların yapılması gerektiği açık bir gerçektir.

KAYNAKLAR

1. Winiwarter F. Über eine eigentümliche Form von Endarteriitis und Endophlebitis mit Gangran des Fusses. Archiv für klinische Chirurgie 1878; 23: 202-26.
2. Buerger L. Thrombo-angitis obliterans: a study of the vascular lesions leading to presenile spontaneous gangrene. Am J Med Sci 1908; 136: 567-80.
3. Shionoya S. Buerger disease: diagnosis and management. Cardiovascular Surgery 1993; 1: 207-14.
4. Shionoya S. Buerger's disease: Pathology, diagnosis and treatment. Nagoya, The University of Nagoya Press, 1990, pp 57-77, 101-116, 189-197, 199-233.
5. Nielubowicz J, Rosnowski A: Natural history of Buerger's disease. J Cardiovas. Surg 1980; 21: 529-540.
6. Rutherford RB. Buerger's disease (thromboangiitis obliterans) Vascular Surgery 1996; 11: 235-45.
7. Lie JT, Thromboangiitis obliterans (Buerger's disease) revisited. Pathol Ann 1988; 23: 257.
8. Gulati SM, Madhara K, Thusoo TK, et al: Autoanti-

- bodies in thromboangiitis obliterans (Buerger's disease). *Angiology* 1982; 33: 642.
9. Adar R, Papa MZ, Halpern Z, et al: Cellular sensitivity to collagen in thromboangiitis obliterans. *N Engl J Med* 1983; 308: 1113.
 10. Djeha A, Perez-Arellano JL, Brock JH: Transferrin synthesis by mouse lymph node and peritoneal macrophages: Iron content and effect on lymphocyte proliferation. *Blood* 1993; 81: 1045-50.
 11. Cartwright GE: The anemia of chronic disorders. *Semin Hematol* 1966; 3: 351.
 12. Cartwright GE, Wintrobe MM: The anemia of infection. *Adv Intern Med* 1952; 5: 165.
 13. Günaydın M, Saniç A, Leblebicioğlu H: İnfeksiyonlarda serum demir ve demir bağlama kapasitesinin rolü. *Klinik Derg* 1995; 8: 87-88.
 14. Bullen JJ, Ward CG, Rogers HJ: The critical role of iron in some clinical infections. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1991; 10: 613-17.
 15. Hershko C, Peto TEA, Weatherall DJ: Iron and infection. *Br Med J* 1988; 296: 660-4.
 16. Litwin CM, Calderwood SB: Role of iron in regulation of virulence genes. *Clin Microbiol Rev* 1993; 6: 137-49.
 17. Bullen JJ, Ward CG, Rogers HJ: Iron, trauma and infection. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1993; 12: 226-27.
 18. Murakawa H, Band CE, Willis WT, Dallman PR: Iron deficiency and neutrophil function. Different rates of correction of the depressions in oxidative burst and myeloperoxidase activity after iron treatment. *Blood* 1987; 69: 1464-68.
 19. Abshire TC: The anemia of inflammation. *Pediatric Hematology* 1996; 43: 623-37.
 20. Lee RG: Red cell disorders. P: 840-851.
 21. Szendro G, Golcman L, Cristal N: Study of the factors affecting blood viscosity in patients with thromboangiitis obliterans. A preliminary report. *Journal of Vascular Surgery* 1988; 7: 759-62.
 22. Boyd HK, Lappin TRJ, Bell AL: Evidence for impaired erythropoietin response to anaemia in rheumatoid disease. *Br J of Rheumatology* 1991; 30: 255-59.
 23. Feelders RA, Vreugdenhil G, de Jong G: Transferrin microheterogeneity in rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int* 1992; 12: 195-9.
 24. Vreugdenhil G, BaltusCAM, Van Eijik HG: Anemia of chronic disease. *Br J of Rheumatology* 1990; 29: 105-110.

YAZIŞMA ADRESİ

Doç. Dr. Hasan Tahsin Keçelgil
Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi
Kalp ve Damar Cerrahisi ABD
Kurupelit, 55139, Samsun
Tel: (362) 457 60 00 / 2484
Fax: (362) 457 60 29