

KOCATEPE TIP DERGİSİ

KOCATEPE MEDICAL JOURNAL

Yayımlayan / Published by

Afyon Kocatepe Üniversitesi

Afyon Kocatepe University

**Afyon Kocatepe Üniversitesi Adına Sahibi
On Behalf of Afyon Kocatepe University
Owner and Responsible Manager**

Prof.Dr. Adem ASLAN

Afyon Kocatepe Üniversitesi, Tıp Fakültesi Dekan V.
Dean of Faculty of Medicine, Afyon Kocatepe University

BAŞ EDİTÖR/EDITOR IN CHIEF

Prof.Dr. Ümit DÜNDAR

BAŞ EDİTÖR YARDIMCISI/ASSOCIATE EDITOR IN CHIEF

Doç.Dr. Saliha Handan YILDIZ

EDİTÖR YARDIMCILARI/ASSOCIATE EDITORS

Prof.Dr. Ahmet KAHRAMAN

Doç.Dr. İbrahim KELEŞ

Doç.Dr. Mükremin UYSAL

Doç.Dr. Müjgan ÖZDEMİR ERDOĞAN

Yrd.Doç. Dr.Hayri DEMİRBAŞ

Yrd.Doç.Dr. Serhat KORKMAZ

BİLİMSEL SEKRETERYA/SCIENTIFIC SECRETARIAT

Yrd.Doç.Dr. Hilal YEŞİL

Yrd.Doç.Dr. Nuray VAROL

Yrd.Doç.Dr. Serhat YILDIZHAN

Yrd.Doç.Dr. Evrim Suna ARIKAN TERZİ

Cilt/Volume : 18

Sayı/Number : 2

Nisan/April 2017

Üç ayda bir yayınlanır / Published per three months

KOCATEPE TIP DERGİSİ
KOCATEPE MEDICAL JOURNAL

Yazışma adresi/Correspondence address:

Prof.Dr.Ümit DÜNDAR
Afyon Kocatepe Üniversitesi
Ali Çetinkaya Kampüsü
Afyonkarahisar-İzmir Yolu 8. Km
03200, Afyonkarahisar
Tel: 0 272 246 33 01
0 272 246 33 03
e-posta: ktd@aku.edu.tr
<http://kocatepetipdergisi.aku.edu.tr/>

ISSN 1302-4612
e-ISSN 2149-7869

İÇİNDEKİLER/CONTENTS

- Cerrahi Uygulanan Orak Hücreli Anemili Çocuklarda Preoperatif ve Postoperatif yönetim:
Tek Merkez Deneyimi
**Can ACIPAYAM, Defne Ay TUNCEL, Gül İLHAN, Halil İbrahim EKEN, Ali KOYUNCUER,
Gönül OKTAY.....44-48**
- Uterin Arter Doppler, Afp Ve B-Hcg'nin Perinatal Sonuçlar Açısından Değerlendirilmesi
**Mehmet SİPAHİ, Vehbi Yavuz TOKGÖZ, Soner Recai ÖNER, Mehmet KULHAN, Gözde
KULHAN, Mehmet ÖZEREN.....49-54**
- Hepatosellüler Karsinom Hücrelerinde Karmofurun Sitotoksik ve Apoptotik Etkileri
Gökhan KUŞ.....55-60
- Aydın İli Ketem'den Toplanan Vaginal Örneklerde Gardnerella Vaginalis'in İzolasyon,
İdentifikasyon ve Antibiyotiklere Duyarlılıklarının İncelenmesi
Sinem ÖZTÜRK, Göksel ERBAŞ.....61-66
- Sporadik Hipopotasemik Periyodik Paralizi: Olgu Sunumu
Ash Ece ÇİLLİLER, Serpil KARAOĞLU, Hayat GÜVEN, Selim Selçuk ÇOMOĞLU.....67-69
- Terra-Firma Forme Dermatozu Olgusu
Savaş ÖZTÜRK, İlkay CAN.....70-72
- Granülomatöz Gastrit/ Olgu Sunumu
Ayşe Nur DEĞER, Lale ATAY, Hüseyin ÜSTÜN.....73-77
- Yoğun Bakımda Palyatif Bakimin Gerekliliği
Sibel EYİĞÖR, Hilal YEŞİL.....78-84

CERRAHİ UYGULANAN ORAK HÜCRELİ ANEMİLİ ÇOCUKLARDA PREOPERATİF VE POSTOPERATİF YÖNETİM: TEK MERKEZ DENEYİMİ

PREOPERATIVE AND POSTOPERATIVE MANAGEMENT IN CHILDREN WITH SICKLE CELL ANEMIA UNDERGOING SURGERY: A SINGLE-CENTER EXPERIENCE

Can ACIPAYAM¹, Defne Ay TUNCEL², Gül İLHAN³, Halil İbrahim EKEN⁴, Ali KOYUNCUER⁵, Gönül OKTAY⁶

¹Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi, Pediatrik Hematoloji ve Onkoloji Bilim Dalı

²Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Pediatrik Hematoloji ve Onkoloji Bilim Dalı

³Antakya Devlet Hastanesi, Hematoloji Bölümü

⁴Antakya Devlet Hastanesi, Çocuk Cerrahisi Bölümü

⁵Antakya Devlet Hastanesi, Patoloji Bölümü

⁶Antakya Devlet Hastanesi, Hemoglobinopati merkezi

ÖZ

AMAÇ: Orak hücre anemisinde (OHA) cerrahi işlemler sıkça gereklidir. OHA'lı hastaların postoperatif komplikasyonlar için nispeten daha yüksek riske sahip olduğu kabul edilmektedir. Bu çalışmanın amacı, ameliyat olan OHA'lı hastaların ameliyat öncesi ve sonrası yönetimini değerlendirmektir.

GEREÇ VE YÖNTEM: Hastanemizde ameliyat olan tüm OHA'lı çocukların yaş, cinsiyet, preoperatif incelemeler ve postoperatif komplikasyon bilgilerine geriye dönük olarak tıbbi kayıtları incelenerek ulaşıldı.

BULGULAR: 2012-2014 yılları arasında, OHA'lı 12 çocuk hasta hastanemizde ameliyat oldu. Hastaların ortalama yaşı 12.1 yıl (aralık, 6–17) idi. Beşi kız çocuktur. Cerrahi işlemler kolesistektomi (n=6), tonsillektomi/adenoidektomi (n=3), splenektomi (n=2) ve over kist eksizyonu (n=1) idi. Splenektomi olan bir hastaya eş zamanlı olarak kolesistektomi uygulandı. Hastalar ameliyattan önce basit eritrosit transfüzyonu (n=1) veya total kan değişimi (n=10) tedavisi aldı. Bir hasta kronik transfüzyon programına kayıtlı olduğu için transfüzyon almadı. Tüm hastalar ameliyat öncesi geceden başlayarak ve ameliyat sonrasında devam eden intravenöz hidrasyon aldı. Ameliyat sonrası ortalama hastanede kalış süresi 5,3 gün (dağılım, 3–10) idi. Hiç vazooklüziv kriz ya da ölüm saptanmadı.

SONUÇ: OHA'lı hastalara elektif cerrahi öncesi, postoperatif komplikasyonları azaltmak amacı ile Hemoglobin S oranını %40'ın altına düşürmek için transfüzyon yapılmıştır. İyi preoperatif ve postoperatif yönetim ile cerrahi OHA'lı çocuklarda etkili ve güvenlidir.

ANAHTAR KELİMELELER: Orak hücre anemisi, cerrahi, komplikasyon

ABSTRACT

OBJECTIVE: Surgical procedures are often required in sickle cell anemia (SCA). Patients with SCA are recognized as having a relatively higher risk for postoperative complications. The aim of the present study was to evaluate the preoperative and postoperative management of patients with SCA undergoing surgery.

MATERIALS AND METHODS: The medical records of all children with SCA who had surgery at our hospital were retrospectively reviewed for the following: age, gender, preoperative investigations, and postoperative complications.

RESULTS: From 2012 to 2014, 12 children with SCA had surgery at our hospital. The patients' mean age was 12.1 years (range, 6–17). Five patients were female. The surgical procedures were cholecystectomy (n=6), tonsillectomy/adenoidectomy (n=3), splenectomy (n=2) and excision of ovarian cyst (n=1). In a patient who had undergone splenectomy, concomitant cholecystectomy were also performed. Patients received simple packed red blood cell transfusion (n=1) or total exchange transfusion (n=10) before the surgery. One patient was not transfused which was already enrolled in a chronic transfusion program. All patients received intravenous hydration the night before the surgery and postoperatively. The mean postoperative hospital stay was 5.3 days (range, 3-10). There were no vaso-occlusive crises or deaths.

CONCLUSIONS: Children with sickle cell disease presenting for elective surgery should be given a transfusion for a hemoglobin S ratio less than 40% in an attempt to reduce postoperative complications. With good preoperative and postoperative management, surgery is both safe and effective for children with SCA.

KEYWORDS: Sickle cell anemia, surgery, complication

Geliş Tarihi / Received: 15.10.2014

Kabul Tarihi / Accepted: 07.11.2014

Yazışma Adresi / Correspondence: Can Acipayam

Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniv. Tıp Fakültesi, Pediatrik Hematoloji ve Onkoloji Bilim Dalı, 46100 Kahramanmaraş, TURKEY
cacipayam@hotmail.com

GİRİŞ

Orak hücre anemisi (OHA) dünyada en sık görülen hemoglobinopatilerden biridir. Otozomal resesif kalıtım gösteren bu hastalıkta hemoglobin S'i homozigot durumda taşıyan hastalar için OHA terimi kullanılırken, hemoglobin S'i diğer hemoglobinlerle birlikte taşıyan kişilerde görülen tabloya oraklaşma sendromları denilmektedir (1). Hastalarda vazooklüzif kriz (ağrılı kriz), infeksiyonlar ve hayatı tehdit eden akut göğüs sendromu görülür (2).

Genel popülasyona göre bu grupta cerrahi daha çok yapılmaktadır. OHA'lı hastalarda abdominal cerrahilerden kolesistektomi ve splenektomi en çok yapılan operasyonlardır. Kolesistektomi, OHA'lı hastalarda safra kesesi taşlarına bağlı daha sık yapılmaktadır (3, 4). Kronik hemolitik anemiye bağlı sıklıkla kolelitiazis bu hastalarda oluşmaktadır (3, 5). Adenotonsillektomi sık yapılan bir diğer cerrahidir. Adenotonsiller hipertrofi muhtemelen erken fonksiyonel hiposplenizme ilişkilidir. Obstrüktif uyku apnesinde, adenoidler ikincil olarak hipertrofiye uğrar, sıklıkla OHA hastalarında görülür ve adenotonsillektomi yapılması gerekir (3, 6). Obstrüktif uyku apnesi varsa postoperatif komplikasyonlar daha çok görülmektedir. Özellikle dört yaş altındaki hastalar postoperatif komplikasyonlar açısından daha risklidir (3, 6).

Dünyanın birçok yerinde OHA'lı hastalar, cerrahi öncesi sıklıkla kan transfüzyonu alır, amaç postoperatif komplikasyonların önlenmesidir. Transfüzyon prosedürleri exchange transfüzyon; hemoglobin S seviyesini %30 altına düşürmek veya bir-iki ünite basit transfüzyon yaparak hemoglobin seviyesini 10 gr/dL civarında tutmaktır (3, 7). Klinisyenler özellikle preoperatif kan transfüzyonu yapılacağı zaman hastaya göre davranılmasını önermektedirler. Cerrahi risk kategorilerine göre düşük, orta, yüksek transfüzyon ihtiyacı belirlenmelidir. Ayrıca cerrahi süresi, transfüzyon hikayesi, OHA ilişkili komplikasyonlar, hastanın genel sağlık durumu da göz önünde bulundurulmalıdır. Cerrahi risk kategorileri düşük: göz, deri, burun, kulak, distal ekstremiteler ve dental, perineal, and inguinal bölgeler, orta: boğaz, boyun, omurga, proksimal ekstremiteler, genitoüriner sistem,

intraabdominal bölgeler, yüksek: intrakranial, kardiovasküler, intratorasik bölgelerdir (**Tablo 1**). Postoperatif, solunum fonksiyonları mutlaka takip edilmelidir (3).

Tablo 1: Cerrahi risk kategorileri

Cerrahi risk	Cerrahi uygulanan bölge
Düşük	Göz, deri, burun, kulak, distal ekstremiteler, dental, perineal, inguinal
Orta	Boğaz, boyun, omurga, proksimal ekstremiteler, genitoüriner sistem, intraabdominal
Yüksek	Intrakranial, kardiovasküler, intratorasik

Bu çalışmanın amacı; OHA'lı hastalarda uygun preoperatif ve postoperatif yönetim ile düşük morbidite ve mortalite ile cerrahi işlemlerinin gerçekleştirilebileceğine dikkat çekmektir.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmayı son 2 yıl içinde (2012–2014) Hatay Antakya Devlet Hastanesi Çocuk Hematolojisi ve Onkolojisi bölümüne başvuran ve opere olan OHA'lı hastalarımızda gerçekleştirdik. Ameliyat öncesi tüm hastaların tam kan sayımı ve hemoglobin elektroforezine bakıldı. Hemoglobin (Hgb), hematokrit (HCT) ve hemoglobin S değerlerine göre ameliyattan önce gerekenlere kan değişimi veya basit kan transfüzyonu yapılmıştır. Kan değişimi veya basit kan transfüzyonu sonrası tekrar kan sayımı ve hemoglobin elektroforezi tekrarlanmıştır. Hastalarda ameliyat öncesi hemoglobin S'in %40 altında ve hemoglobinin 10 g/dl civarında olması hedeflendi.

İstatistiksel analiz SPSS, version 15 kullanılarak yapıldı. Değerler, ortalama±standart deviasyon (SD) ve minimum-maksimum olarak verildi.

BULGULAR

Çalışmamızı opere olan OHA'lı 12 hastada gerçekleştirdik. Hastalarımızın 5'i kız çocuk, 7'si erkek çocuk ve yaş ortalaması 12.1±3.65 (yaş aralığı 6-17 yaş) idi. Splenektomi 2 hasta, adenoidektomi ve tonsillektomi 3 hasta, kolesistektomi 6 hasta ve 1 hasta over kist eksizyonu olmak üzere toplam 12 hasta ameliyat olmuştur. Splenektomi olan bir hastaya aynı anda kolesistektomi ameliyatıda uygulanmıştır. Hastaların hepsi cerrahi risk kategorisi olarak orta risk grubunda idi. Hastanede kalış süresi 5.25±2.53 gün (dağılım 3-10 gün) idi (**Tablo 2**).

Tablo 2: Hastaların demografik, klinik ve laboratuvar özellikleri.

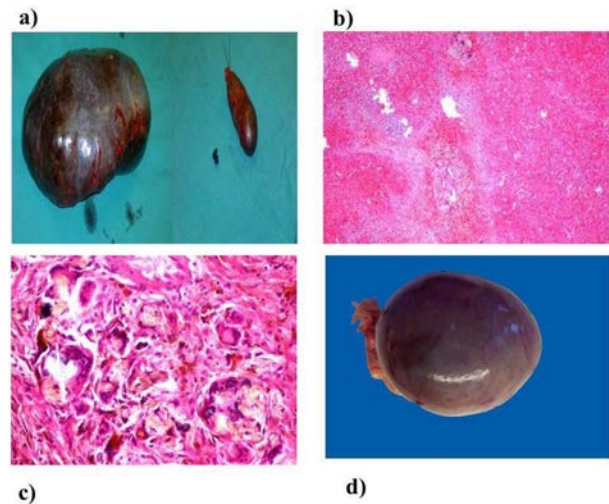
Parametre	n= 12
Demografik özellikler	
Ortalama yaş (yıl, dağılım)	12,1 (6-17)
Cinsiyet (kız,%)	5 (%42)
Klinik özellikler (n,%)	
Kolesistektomi	6 (%50)
Splenektomi	2 (%17)
Tonsillektomi ve adenoidektomi	3 (%25)
Over kist eksizyonu	1 (%8)
Basit transfüzyon	1 (%8)
Kan değişimi	10 (%84)
Transfüzyon almayan	1 (%8)
Postoperatif hastanede yatış süresi (gün, dağılım)	5,25 (3-10)
Laboratuvar özellikleri (ortalama±SD, dağılım)	
Kan nakli öncesi Hgb (g/dl)	8,6±0,82 (6,5-9,5)
Kan nakli sonrası Hgb (g/dl)	10,2±0,34 (9,6-10,6)
Kan nakli öncesi HbS (%)	73±13,84 (37,5-85,2)
Kan nakli sonrası HbS (%)	29,6±8,47 (9,7-39)

SD: Standart deviasyon, Hgb: Hemoglobün, HbS: Hemoglobün S.

Hastaların %75'i ilk 5 günde taburcu edildi. Operasyon öncesi hastaların hemoglobün S düzeyinin %40'ın altına düşürülmesi planlandı. Total kan değişimi 10 hastaya ve basit eritrosit transfüzyonu 1 hastaya yapıldı. Bir hasta kronik transfüzyon programında olduğu ve hemoglobün S değeri %40'ın altında olduğu için transfüzyon almadı. Hastaların kan değişimi öncesi hemoglobün S ortalaması %73±13.84 (dağılım %37.5-85.2), hemoglobün ortalaması 8.6±0.82 g/dl (dağılım 6.5-9.5 g/dl), kan değişimi sonrası hemoglobün S ortalaması %29.6±8.47 (dağılım %9.7-39) ve hemoglobün ortalaması 10.2±0.34 g/dl (dağılım 9.6-10.6 g/dl) olarak bulundu (**Tablo 2**).

Tüm hastalara operasyondan önceki geceden başlayarak idame mayinin 1.5 katı oranında intravenöz hidrasyon başlandı ve operasyondan sonra yeterli oral alınımı olana kadar devam edildi. Yine ameliyat öncesi ve sonrası en etkili analjezik ve antibiyotik verilmişti. Splenektomi olan hastaların ikisinde endikasyon tekrarlayan ve hayatı tehdit eden splenik sekestrasyon krizi idi. 17 yaşında splenektomi olan hastanın ultrasonografisinde dalakta masif infarkt alanları saptandı. Hastaların birinde midklavikular hattan 5 cm, diğerinde 9 cm palpe edilen splenomegali mevcut idi. Splenektomi olacak hastalara operasyondan önce batın ultrasonografi yapıldı. Kolelitiazisi olan hastalara splenektomi ile eş zamanlı olarak kolesistektomi operasyonu da yapıldı (**Şekil 1a**). Splenektomi yapılacak olanlara ameliyattan

önce pnömokok, meninkokok ve hemofilus influenza tip B aşılı yapılmış, enfeksiyonu önleme amaçlı ameliyat öncesi ve sonrası da penisilin tedavisi uygulanmıştır. Splenektomi yapılan hastaların dalak materyallerinin histopatolojik incelenmesinde, splenik sinüs ve kordlarda masif kırmızı hücre birikimi, infarkte alanlarda irregüler fibröz bantlar, abundant hemosiderin, kristalin-kalsifiye materyal, makrofaj ve multinükleer dev hücrelerden oluşan fibrotik nodüller izlenmiştir (**Şekil 1b**, **Şekil 1c**). Kolesistektomi operasyonu olan hastaların tümünde semptomatik kolelitiazis bulguları vardı. Over kist operasyonu yapılan hastamızda 7.5x6.5 cm'lik dev kist saptandı. Bir haftalık bekleme süresince kist boyutları gerilemeyince kist eksize edildi (**Şekil 1d**). Hastalarda operasyondan sonra oraklaşma krizine rastlanmadı ve ölüm olmadı. Hastalar sorunsuz taburcu edildi.



ŞEKİL 1: Hastaların ameliyat materyalleri makroskopik ve patolojik görüntüleri. **a:** dalak ve safra kesesi makroskopik görüntüsü, **b:** splenektomi materyalinin mikroskopik değerlendirmesinde arada fibröz bantların izlendiği dalak parankiminde kırmızı kan hücrelerinin sinüzoid ve kordlarda toplandığı izlenmektedir (Hematoksilen & Eosin X 40), **c:** Kristalin-kalsifiye materyal, makrofaj ve multinükleer dev hücrelerden oluşan fibrotik nodüller gösterilmiştir (Hematoksilen & Eosin X 400), **d:** overde kist makroskopik görüntüsü.

TARTIŞMA

OHA'lı hastalar postoperatif komplikasyonlar için rölatif olarak yüksek riske sahiptir. Cerrahi ve anestezi, potansiyel hipotansiyon, hipoksi,

asidoz, hipoperfüzyon ve hipotermi OHA'lı hastalar için major stres faktörleridir. OHA'lı hastalarda cerrahi ciddi komplikasyonlara neden olabilir. Bu komplikasyonlar ateş, atelektazi, pnömoni veya orak hücre vazooklüzyonlarıdır. Literatürde postoperatif komplikasyon oranı %7-32 olarak bildirilmektedir (8-10). Diğer araştırmacılar perioperatif mortalite oranının %10, postoperatif komplikasyonun %50'ye ulaştığını rapor etmişlerdir (10). Bu çalışmada 2 yıllık sürede 12 OHA'lı hasta opere olmuş ve hiçbirinde OHA ile ilişkili komplikasyon görülmemiştir.

Bu komplikasyonları önlemek için eritrosit transfüzyonu yapılmalıdır. Çeşitli transfüzyon rejimleri vardır. Bunlar; konservatif, basit transfüzyon, parsiyel veya tam kan değişimidir (11). Birçok yazar tarafından basit ve total kan değişimi tedavilerinin hangisinin seçileceği tartışma konusu olmuştur. Vichinsky ve ark. preoperatif agresif transfüzyonun (Hemoglobin S seviyesinin %30'un altında ve hemoglobin seviyesini 10 gr/dl'de tutmak) konservatif transfüzyona (hemoglobin S düzeyinden bağımsız hemoglobin seviyesini 10 gr/ dl üzerinde tutmak) bir üstünlüğünün olmadığını göstermiştir (10). Bizim çalışmamızda cerrahi işlemlerin tümü orta riskli cerrahi risk kategorisinde idi. Bu nedenle tüm hastaların hemoglobin S düzeyleri %40'ın altında ve hemoglobin değerleri 10 g/dl civarında tutulması planladı. 10 hastaya total kan değişimi, 1 hastaya basit transfüzyon yapıldı. Bir hasta ise kronik transfüzyon programında olduğundan ve hemoglobin S düzeyi %37.5 olduğu için transfüzyon almadı. Tüm hastalara eritrosit transfüzyonu öncesi hemoglobin elektroforezi yapıp, hemoglobin ve hemoglobin S değerlerine göre transfüzyon kararı verildi.

OHA, çocuklarda kolelityazisin en önemli nedenidir. OHA'lı hastalarda kolelityazisin sıklığı %17-55 arasında değişir ve sıklığı yaş ile artar. Kolesistektomi orak hücre anemili hastalarda en sık yapılan cerrahi prosedürdür (11-13). Kolesistektomi tüm semptomatik kolelityazisli hastalarda elektif işlem olarak yapılmalıdır, çünkü akut kolesistit epizodu süresince acil cerrahi istenmeyen durumlara neden olabilir. Asemptomatik hastalara en iyi seçim konservatif yaklaşım görünmektedir (14, 15). Literatürlere benzer olarak bizim kolesistektomi uygulanan 6 hastamızda semptomatik kolelityazis vardı ve elektif

koşullarda kolesistektomi yapıldı.

OHA'lı hastalarda splenektominin primer endikasyonları hipersplenizm, tekrarlayan sekestrasyon krizleri, splenik infarkt ve apselerdir. Yapılan bir çalışmada; 113 OHA'lı hastanın 26 tanesi hipersplenizm, 23 tanesi majör sekestrasyon krizi, 50 tanesi minör tekrarlayan splenik sekestrasyon krizi, 12 tanesi splenik abse ve 2 tanesi masif splenik infarkt nedeni ile splenektomi olmuşlardır (16). OHA'lı hastalarda dalağın alınmış olması, hastaların transfüzyon ihtiyacını azaltmada, büyümüş dalağın mekanik basısına bağlı rahatsızlık hissinin azaltılmasında ve akut splenik sekestrasyon krizi risklerini önlemede faydalıdır (16). Bizim 2 hastamızda da splenektomi endikasyonu olarak tekrarlayan splenik sekestrasyon krizi ve masif splenomegali vardı. Splenektomi ve kolesistektominin eş zamanlı yapılması OHA'lı hastalarda komplikasyonlar açısından ayrı ayrı yapıldığı kadar güvenli, etkili ve en sık tedavi gerektiren ortak cerrahi işlemlerdendir. Splenektomi öncesi OHA'lı tüm hastalara mutlaka rutin batın ultrasonu yapılması ve safra kesesi taşı tespit edilmesi durumunda, eş zamanlı olarak kolesistektomi operasyonu yapılması önerilmektedir. Daha önce yapılan bir çalışmada splenektomiye kolesistektominin eklenmesi morbiditeyi artırmadan, safra kesesi taşına bağlı gelişebilecek sonraki komplikasyonları ortadan kaldırarak ve abdominal kriz durumunda kolesistit olasılığını ortadan kaldırıp gelecekteki yönetiminin daha kolay olacağı sonucuna varılmıştır (17). Bizim çalışmamızda da splenektomi yapılan bir olguya eş zamanlı olarak kolesistektomi yapılmış ve komplikasyon görülmemiştir.

OHA'lı çocuklarda, adenotonsiller hipertrofi veya tekrarlayan tonsillit sıklıkla obstrüktif uyku apnesi, serebrovasküler iskemi veya sık tekrarlayan ağrı atakları ile bağlantılıdır. Sıklıkla adenoidektomi ve/veya tonsillektomi gerekir. Kulak, burun ve boğaz operasyonları bu hastalarda cerrahi işlemlerin yaklaşık beşte birini oluşturur (11, 18). Bizim çalışmamızda 3 olguya semptomatik adenotonsiller hipertrofi, tekrarlayan tonsillit ve sık ağrılı kriz atakları olduğu için adenoidektomi ve tonsillektomi operasyonu yapıldı. Ayrıca çalışmamızda bir hastaya over kist eksizyonu yapıldı. Over kist boyutu 7.5x6.5 cm olan hastada 1 haftalık takip süresine rağmen küçülme olmayınca elektif koşullarda operas-

yon yapıldı.

Sonuç olarak OHA'nın cerrahi yönetiminde hematolog, cerrah ve anestezi uzmanını içeren multidisipliner bir yaklaşım olmalıdır. OHA'lı hastalarda, vazooklüzif krize neden olabilecek faktörler preoperatif, intraoperatif ve postoperatif dönem sırasında yakından izlenmelidir. Oraklaşmaya neden olabilecek hipoksi, hipovolemi, hipotermi ve asidozdan kaçınılmalıdır. Bizim deneyimlerimiz intravenöz hidrasyon, oksijen desteği, analjezik, antibiyotik ve transfüzyon tedavilerinden oluşan destekleyici bakımın, orak hücre ile ilişkili intraoperatif ve postoperatif komplikasyonları önlemede etkili olduğunu göstermiştir.

KAYNAKLAR

1. Al-Salem AH. Splenic complications of sickle cell anemia and the role of splenectomy. *ISRN Hematol* 2011;2011:864257.
2. Akohoue SA, Shankar S, Milne GL, et al. Energy expenditure, inflammation, and oxidative stress in steady-state adolescents with sickle cell anemia. *Pediatr Res* 2007;61(2):233-8.
3. Buck J, Davies SC. Surgery in sickle cell disease. *Hematol Oncol Clin North Am* 2005;19(5):897-902.
4. Wali YA, al Okbi H, al Abri R. A comparison of two transfusion regimens in the perioperative management of children with sickle cell disease undergoing adenotonsillectomy. *Pediatr Hematol Oncol* 2003;20(1):7-13.
5. Minkes RK1, Lagzdins M, Langer JC. Laparoscopic versus open splenectomy in children. *J Pediatr Surg* 2000;35(5):699-701.
6. Kemp JS. Obstructive sleep apnea and sickle cell disease. *J Pediatr Hematol Oncol* 1996;18(2):104-5.
7. Ohene-Frempong K. Indications for red cell transfusion in sickle cell disease. *Semin Hematol* 2001;38(1 Suppl 1):5-13.
8. Halvorson DJ, McKie V, McKie K, Ashmore PE, Porubsky ES. Sickle cell disease and tonsillectomy. Preoperative management and postoperative complications. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1997;123(7):689-92.
9. Aziz AM, Meshikhes AW. Blood transfusion in patients with sickle cell disease requiring laparoscopic cholecystectomy. *JLS* 2011;15(4):480-5.
10. Vichinsky EP, Haberkern CM, Neumayr L, et al. A comparison of conservative and aggressive transfusion regimens in the perioperative management of sickle cell disease. The Preoperative Transfusion in Sickle Cell Disease Study Group. *N Engl J Med* 1995;333(4):206-13.
11. Hirst C, Williamson L. Preoperative blood transfusions for sickle cell disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;1:CD003149.
12. Currò G, Meo A, Ippolito D, Pusiol A, Cucinotta E. Asymptomatic cholelithiasis in children with sickle cell disease: early or delayed cholecystectomy? *Ann Surg* 2007;245(1):126-9.
13. Issa H, Al-Salem AH. Role of ERCP in the era of laparoscopic cholecystectomy for the evaluation of choledocholithiasis in sickle cell anemia. *World J Gastroenterol* 2011;17(14):1844-7.
14. Sandoval C, Stringel G, Ozkaynak MF, Tugal O, Jayabose S. Perioperative management in children with sickle cell disease undergoing laparoscopic surgery. *JLS* 2002;6(1):29-33.
15. Gumiero AP, Bellomo-Brandão MA, Costa-Pinto EA. Gallstones in children with sickle cell disease followed up at a Brazilian hematology center. *Arq Gastroenterol* 2008;45(4):313-8.
16. Al-Salem AH, Naserullah Z, Qaisaruddin S, et al. Splenic complications of the sickling syndromes and the role of splenectomy. *J Pediatr Hematol Oncol* 1999;21(5):401-6.
17. Al-Salem AH. Indications and complications of splenectomy for children with sickle cell disease. *J Pediatr Surg* 2006;41(11):1909-15.
18. Tripathi A, Jerrell JM, Stallworth JR. Cost-effectiveness of adenotonsillectomy in reducing obstructive sleep apnea, cerebrovascular ischemia, vaso-occlusive pain, and ACS episodes in pediatric sickle cell disease. *Ann Hematol* 2011;90(2):145-50.

UTERİN ARTER DOPPLER, AFP VE B-HCG'İN PERİNATAL SONUÇLAR AÇISINDAN DEĞERLENDİRİLMESİ

EVALUATION OF UTERINE ARTERY DOPPLER, AFP AND B-HCG IN TERMS OF PERINATAL OUTCOMES

Mehmet SİPAHİ¹, Vehbi Yavuz TOKGÖZ¹, Soner Recai ÖNER², Mehmet KULHAN³, Gözde KULHAN⁴, Mehmet ÖZEREN⁵

¹Giresun Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum AD.

²Kadın Hastalıkları ve Doğum ve Perinatoloji Uzmanı, Serbest Çalışan

³Erzincan Mengücek Gazi Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum AD.

⁴Erzincan Mengücek Gazi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği

⁵Ege Doğumevi 2. Kadın Hastalıkları, Doğum ve Perinatoloji Servisi

ÖZ

AMAÇ: Uterin arter doppler bulguları ile alfa fetoprotein (AFP) / beta-human koryonik gonadotropin (β -hCG) değerlerinin perinatal sonuçlarla ilişkisini araştırmak.

GEREÇ VE YÖNTEM: Temmuz 2009'dan itibaren gebe polikliniğine başvuran, 18. gebelik haftasına girmemiş ilk elli gebe incelenmeye alındı. Çalışmaya 49 gebe dahil edildi ve prospektif olarak izlendi.

Gebeliğin 16-18. haftaları arasında ölçülen AFP ve β -hCG düzeyleri ile 22-24. gebelik haftaları arasında suprapubik olarak bakılan uterin arter doppler değerleri kaydedildi. Dışlanma kriterleri olarak, gebelikten önce hipertansiyon olması veya önceki gebelikte preeklampsi-eklampsi öyküsü, tekrarlayan gebelik kayıpları, düşük doğum ağırlıklı yenidoğan hikayesi, kalp ya da renal hastalık hikayesi, diabetes mellitus, antikoagulan veya aspirin tedavisi belirlendi. Verilerin karşılaştırılmasında nonparametrik özelliklerinden dolayı ki-kare testi uygulandı.

BULGULAR: Gebelerin yaşları 19 ile 35 yaş arasındaydı. Ortalama gebelik sayısı 2.1; ortalama parite 1.6 olarak saptandı. Uterin arter doppler, uterin arter çentiği ve β -hCG değerleri ile perinatal sonuçlar arasında bir ilişki saptanamadı. AFP değeri yüksek olan hastaların tümünde intrauterin gelişme geriliği tespit edildi. Ayrıca hastaların 4'ünde intrauterin gelişme geriliği, 9'unda erken doğum, 7'sinde gestasyonel diabetes, 2'sinde preeklampsi, 2'sinde fetal distress ve 6'sında mekonyum saptandı. Intrauterin gelişme geriliği dışındaki perinatal sonuçlarla bir bağlantı tespit edilemedi.

SONUÇ: Kötü obstetrik sonuçları öngörebilmek adına bir takım testler yapılmaktadır fakat faydaları sınırlıdır. Dolayısıyla daha spesifik serum belirteçlerinin ve ultrasonografik parametrelerin belirlenerek, gebeliğin seyri sırasında ne tür risklerle karşılaşabileceğinin saptanması, hem koruyucu hekimlik hem de komplikasyonların tedavisi açısından çok faydalı olacaktır.

ANAHTAR KELİMELER: İntrauterin gelişme geriliği; doppler; uterin arter, ikinci trimester

ABSTRACT

OBJECTIVE: Evaluation of relationship between uterine artery doppler findings, alpha fetoprotein (AFP) and beta-human chorionic gonadotropin (β -hCG) levels for perinatal outcomes.

MATERIALS AND METHODS: First fifty pregnant with <18 weeks of gestation who were admitted to the clinic from July 2009 were to be examined. The study included forty nine of pregnant and they were followed prospectively.

Serum concentrations of AFP and β -hCG measured between 16-18 weeks of pregnancy and suprapubic doppler ultrasonography for uterine artery performed between 22-24 weeks of pregnancy were noted. Hyper-tension before pregnancy or previous pregnancies with preeclampsia-eclampsia, history of recurrent pregnancy loss, history of low birth weight newborn, history of car-diac or renal disease, diabetes mellitus and anticoagulation or aspirin treatments were determined as exclusion criteria. Chi-square test was performed for comparison of data because of non-parametric specialities.

RESULTS: The ages of the pregnant were between 19 and 35. The mean gravidity and parity of the study cohort were 2.1 and 1.6 respectively. There were no correlations among uterine artery doppler findings, serum β -hCG levels and perinatal outcomes. Serum AFP concentrations were significantly higher in all patients with intrauterine growth restriction (IUGR). Also 4 patients had IUGR, 9 patients had preterm labor, 7 patients had gestational diabetes, 2 patients had preeclampsia, 2 patients had fetal distress and 6 patients had fetal meconium. There were no correlations for perinatal outcomes except IUGR.

CONCLUSION: A number of tests performed to predict adverse obstetric outcomes but the benefits are limited. Developing of more specific serum markers and ultrasonography parameters in order to determination of risks during pregnancy, would be very useful for preventive medicine and treatment of complications.

KEYWORDS: Intrauterine growth restriction; doppler; uterine artery; second trimester

Geliş Tarihi / Received: 09.03.2016

Kabul Tarihi / Accepted: 30.05.2016

Yazışma Adresi / Correspondence: Mehmet Sipahi, Yardımcı Doçent Doktor
Giresun Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı Giresun, Türkiye
mehmetsipahi@hotmail.com

GİRİŞ

Plasental bozukluklardan etkilenen gebelerde uterin arterlerin incelenmesi, kötü obstetrik sonuçların önlenmesini sağlayabilir (1). Gebelikte, fetüsün oksijen ve beslenme ihtiyacını karşılamak için spiral arterlerin çapları fizyolojik olarak artmaktadır (2). Trofoblastik dokunun spiral arterlerin duvarını invazyonu sonucu, spiral arterlerin çapları artmaktadır. Sonuç olarak oluşan düşük dirençli uteroplasental akım sayesinde fetüse yeterli oksijen ve besin sağlanır (3). Trofoblastik invazyona yetersiz cevap oluşması, kan akımına karşı yüksek direnç oluşturarak preeklampsi ve intrauterin gelişme geriliği ile sonuçlanmaktadır (4-5).

Uteroplasental dolaşımı değerlendirmek için en iyi non-invaziv test, ikinci trimesterde yapılan uterin arter doppler incelemesidir. Özellikle gebeliğin 24. haftasından sonra uterin arterde çentiklenme saptanması ve sistol/diastol (S/D), rezistans indeksi (RI) ve pulsatilite indeksi (PI) değerlerindeki değişiklikler, intrauterin gelişme geriliği ve preeklampsi gelişimi açısından uyarıcı kabul edilmektedir (6).

Vitellüs kesesinde ve fetal karaciğerde sentezlenen alfa fetoprotein (AFP) fetal onkotik basıncı düzenlediği düşünülen bir glikoproteindir (7).

Nöral tüp defekti olmamasına rağmen, AFP değerinin 2 MoM'un üzerinde olduğu gebeliklerde; intrauterin gelişme geriliği, preeklampsi ve fetal kayıp riskinin 2-9 kat arttığı ileri sürülmüştür (8). Ayrıca düşük doğum ağırlığı, oligohidramniyoz ve plasenta dekolmanı gibi komplikasyonların arttığını bildiren çalışmalar mevcuttur (9). Yüksek saptanan AFP düzeyinin, ancak ikinci trimesterde anlam taşıdığı, üçüncü trimesterde herhangi bir belirleyiciliğinin olmadığı bilinmektedir (10). Ayrıca β -hCG değerinin yüksek saptanması, kötü obstetrik sonuçlar açısından anlam taşıyabilmektedir (11).

Yetersiz trofoblastik invazyon neticesi gelişen plasental hipoksi ve apoptozun bir sonucu olarak, sinsityotrofoblastlardan salgılanan hCG ve inhibin A ile, fetal karaciğerden salgılanan AFP düzeyleri normal bir plasentada olduğundan daha fazla miktarlarda sistemik dolaşıma geç-

mektedir (12). Biyokimyasal belirteçlerdeki bu artışı açıklamaya çalışan bir diğer hipotez de şu şekildedir:

Fetal-maternal plasental bariyerin bozulması, erken plasenta dekolmanı nedeniyle plasental vasküler hasar, fetal-maternal kanama ve fetal-plasental iskemi yapısal olarak normal olan fetüste ikinci trimesterde AFP'nin artmasına neden olmaktadır. Plasental patoloji çalışmaları, açıklanamayan ikinci trimester AFP yüksekliği olanlarda koryonik villit ve plasental vasküler lezyonlar olduğunu göstermiştir. Artmış olan AFP düzeyinin bu lezyonların sonucu mu yoksa sebebi mi olduğu ise tam bilinmemektedir (13). Bu çalışma, 16-18. gebelik haftaları arasında ölçülen AFP ve β -hCG ile 22-24. gebelik haftaları arasında yapılan uterin arter doppler bulgularının kötü perinatal sonuçlar ile ilişkili olup olmadığını saptamayı amaçlamaktadır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Etik Kurul Onayı

Bu çalışma, lokal etik kurul onayı alınmasını takiben Temmuz 2009 – Temmuz 2010 arasında, Sağlık Bakanlığı İzmir Ege Doğumevi ve Kadın Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde gerçekleştirildi. Helsinki Deklarasyonu 2008 gözetildi. Temmuz 2009'dan itibaren gebe polikliniğine başvuran, 18. gebelik haftasına girmemiş ilk 50 gebe prospektif olarak izlendi. Dışlanma kriterleri olarak; gebelikten önce hipertansiyon olması veya önceki gebelikte preeklampsi-eklampsi öyküsü, tekrarlayan gebelik kayıpları, düşük doğum ağırlıklı yenidoğan hikayesi, kalp ya da renal hastalık hikayesi ve diabetes mellitus belirlendi. Ayrıca antikoagülan veya aspirin tedavisi kullananlar çalışmaya alınmadı.

AFP ve β -hCG değerleri 16-18. gebelik haftalarında Ege Doğumevi Biyokimya Laboratuvarı'nda çalışıldı. Maternal serumdan bakılan bu belirteçler, solid fazlı kompetitif enzim immünoassay yoluyla ölçüldü. Tüm değerler "multiples of median (MoM)" değeri kullanılarak gebelik yaşına göre ayarlandı.

Gebelik haftası son adet tarihi ve ilk trimester ultrason sonucuna göre hesaplandı. Uterin arter doppler ölçümleri 22-24. gebelik haftaları arasında GE Logic 5 Expert Ultrason ile suprapubik olarak aynı kadın doğum uzmanı tarafından yapıldı. Ultrason probu abdomen alt lateral kadrana medial açıyla yerleştirildi. Renkli akım doppler, uterin arteri belirlemek için eksternal iliak arterlerle kesiştiği yerde kullanıldı. Birbirini takip eden dört dalga formunun ortalaması alınarak RI hesaplandı. Sağ ve sol uterin arter doppler incelemelerinde maksimal sistol ve diastol sonu akım hızları ve sistol başlangıcı diastol sonu işaretlenerek RI hesaplandı. RI değeri 0,58 üzerinde olanlar anormal kabul edildi. Aynı zamanda uterin arter dalga formunda erken diyastolik çentiklenme varlığı kaydedildi. Doppler ultrason uygulamasından sonra kendisine ulaşamayan bir hasta çalışma dışı bırakıldı. AFP dü-zeyi 2 MoM'un üzerinde olanlarla, serum β -hCG düzeyi 3 MoM'un üzerinde veya 0.35 MoM'un altında olanlar anormal olarak belirlendi. Perinatal sonuçlar olarak doğum şekli, intrauterin gelişme geriliği, erken doğum, preeklampsi ve fetal distres belirlendi. Preeklampsi; en az 4 saat aryla ölçülen iki tansiyon değerinin 140-90 mmHg üzerinde olması ve 24 saatlik idrarda 0.3 g üzerinde protein olmasına bakılarak tanımlandı. İntrauterin gelişme geriliği; 30. gebelik haftasından sonra 2 haftalık aralar ile yapılan seri ultrason ölçümlerinde tahmini fetal doğum ağırlığının %10 persentilin altında kalması olarak tanımlandı. Erken doğum; 37. gebelik haftasından önceki doğumlar olarak kabul edildi. Elde edilen veriler SPSS istatistik yazılımı kullanılarak analiz edildi. Sayıma dayalı değişkenler için ki-kare testi uygulandı. Anlamlılık düzeyi için $p < 0.05$ kabul edildi.

BULGULAR

Takip süresince bir hastaya ulaşamadığı için 49 gebe çalışmaya dahil edildi. Gebelerin yaşları 19 ile 35 yaş arasında değişmekteydi. Gravida ve parite ortalamaları sırasıyla 2.1 ve 1.6 olarak saptandı. Yapılan doppler ultrason uygulamalarında, 18 hastada sağ uterin arter RI yüksekliği, 10 hastada sol uterin arter RI yüksekliği ve

5 hastada hem sağ hem sol uterin arter RI yüksekliği belirlendi. Uterin arterler için en düşük RI değeri 0.24, en yüksek RI değeri de 1.08 olarak saptandı. 17 gebede tek taraflı çentiklenme saptandı. Hiçbir gebede bilateral çentiklenme saptanmadı.

2 gebede AFP değeri 2 MoM'un üzerinde saptanırken, 7 gebede β -hCG değeri normalin altında saptandı.

Takip sonucunda hastaların 9'unda erken doğum, 7'sinde gestasyonel diabetes, 6'sında mekonyum aspirasyonu, 4'ünde intrauterin gelişme geriliği, 2'sinde preeklampsi ve 2'sinde fetal distres saptandı. Plasenta dekolmanı, düşük veya yüksek doğum ağırlığı ve fetal ölümle karşılaşılmadı.

Uterin arter ölçümleriyle doğum şekli, intrauterin gelişme geriliği, erken doğum, preeklampsi ve fetal distres arasındaki ilişkiler **Tablo 1**'de gösterilmiştir. Sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.

Tablo 1: Uterin Arter Ölçümleri, Preeklampsi, İntrauterin Gelişme Geriliği, Fetal Distres, Erken Doğum ve Doğum Şekli Arasındaki İlişkiler

		Uterin Arter RI		p
		Normal	Yüksek	
Preeklampsi	Var	0	2	0.215
	Yok	26	21	
İntrauterin gelişme geriliği	Var	2	2	0.647
	Yok	24	21	
Fetal distres	Var	1	1	0.724
	Yok	25	22	
Erken doğum	Var	5	4	0.582
	Yok	21	19	
Doğum şekli	Sezaryen	11	11	0.460
	Normal Doğum	15	12	

Tek taraflı uterin arter çentiklenmesiyle intrauterin gelişme geriliği, preeklampsi, erken doğum ve fetal distres arasındaki ilişkiler incelenmiş olup sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı saptanmamıştır (**Tablo 2**).

Tablo 2: Uterin Arterde Tek Taraflı Çentiklenme, Preeklampsi, İntrauterin Gelişme Geriliği, Fetal Distres ve Erken Doğum İlişkisi

		Uterin Arterde Tek Taraflı Çentiklenme		P
		Var	Yok	
Preeklampsi	Var	2	0	0.116
	Yok	15	32	
İntrauterin gelişme geriliği	Var	2	2	0.432
	Yok	15	30	
Fetal distres	Var	0	2	0.422
	Yok	17	30	
Erken doğum	Var	5	4	0.143
	Yok	12	28	

AFP 2 MoM üzerinde saptanan gebelerin tümünde intrauterin gelişme geriliği tespit edilmiştir ($p < 0.005$) (**Tablo 3**).

Tablo 3: Maternal Serum AFP, Preeklampsi, İntrauterin Gelişme Geriliği, Fetal Distres ve Erken Doğum İlişkisi

		AFP (MoM)		P
		<2	≥2	
Preeklampsi	Var	2	0	0.919
	Yok	45	2	
İntrauterin gelişme geriliği	Var	2	2	0.005
	Yok	45	0	
Fetal distres	Var	2	0	0.919
	Yok	45	2	
Erken doğum(n)	Var	9	0	0.663
	Yok	38	2	

Gebelerin hiçbirinde β -hCG değeri 3 MoM'un üzerinde tespit edilmemiştir. 3 MoM'un altındaki değerlerle de perinatal sonuçlar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır ($p=0.732$) (**Tablo 4**).

Tablo 4: Maternal Serum β -hCG, Preeklampsi, İntrauterin Gelişme Geriliği, Fetal Distres ve Erken Doğum İlişkisi

		hCG (MoM)		P
		≤0.35	>0.35 - <3	
Preeklampsi	Var	0	2	0.732
	Yok	7	40	
İntrauterin gelişme geriliği	Var	0	4	0.528
	Yok	7	38	
Fetal distres	Var	0	2	0.732
	Yok	7	40	
Erken doğum	Var	2	7	0.381
	Yok	5	35	

TARTIŞMA

Çalışmanın amacı; uterin arter doppler bulguları ile AFP ve β -hCG değerlerinin perinatal sonuçlarla ilişkisini araştırmaktır. Gebeliğin 22-24. haftaları arasında yapılan doppler ultrason incelemelerinde RI ve uterin arter çentiklenmesi değerlendirilmiş olup kötü obstetrik sonuçlarla arasında bir ilişki saptanamamıştır. Çalışmamızda, AFP düzeyi yüksek olan 2 gebenin ikisinde de intrauterin gelişme geriliği tespit edilmiştir. Preeklampsi açısından riskli gebelerin erken tanınması, bu hastalığa bağlı komplikasyonların yol açtığı maternal ve fetal morbidite ve mortaliteyi azaltacaktır. Erken tanı için tarama testlerinin kullanılması ile hangi gebelerin daha dikkatli izlenmesi gerektiği belirlenebilir. Günümüzde preeklampsinin önlenmesi için düşük doz aspirin kullanımı önerilmektedir. Özellikle ilk trimesterde başlanan düşük doz aspirinin, %10-17 oranında preeklampsi riskini azalttığını gösteren çalışmalar mevcuttur (14-15).

Bir diğer çalışmada da, anormal uterin arter doppler bulgusu olan gebelerde, 16. haftadan önce düşük doz aspirin başlanan gebelerde preeklampsi %50 daha az görülmüştür (16). Ayrıca diyetle yetersiz kalsiyum alanlarda, günlük en az 1 gr kalsiyum takviyesinin de preeklampsi gelişimini azalttığı gösterilmiştir (17).

Hipertansif gebelerde, uterin arter doppler ultrasonunda erken diyastolik çentiklenme mevcudiyetinin önemi ilk olarak Fleischer ve ark. tarafından bildirilmiştir (18). Preeklampsi ya da kronik hipertansiyon zemininde preeklampsi gelişen 30 olgunun 27'sinde erken diyastolik çentiklenme göstermişlerdir. Araştırmacılar uterin arterde çentiklenme varlığının gebeliğin prognozunu belirlemede ortalama arter basıncı, kreatinin klirensi, serum ürik asit düzeyi ve uterin arter S/D oranına göre duyarlılığının ve özgüllüğünün daha yüksek olduğunu belirtmişlerdir.

Yüz yetmiş sekiz gebenin incelendiği farklı bir çalışmada serum inhibin A, aktivin A, β -hCG, konjuge olmayan östriol ve AFP ile ikinci trimester uterin arter doppler bulguları incelenmiştir (19). On dört hastada (%7.9), ortalama 32. gebelik haftasında preeklampsi gelişmiştir. Normal gruba göre maternal serum inhibin A, aktivin A, β -hCG ve AFP düzeyleri anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Konjuge olmayan östriol düzeyleri arasında ise fark saptanamamıştır.

Yine benzer bir çalışmada, serum β -hCG düzeyi 4.0 MoM üzerinde olan 62 gebeye uterin arter doppler incelemesi yapılmıştır (20). Preeklampsi ve ciddi intrauterin gelişme geriliği açısından uterin arter çentiklenmesinin tek başına RI yüksekliğinden, ya da çentiklenme ve RI yüksekliğinin beraber olduğu durumlardan daha anlamlı olduğu saptanmıştır.

Çalışmamızdaki 49 gebede, anormal serum değerleri ve uterin arter doppler sonuçları tek tek ve kombine edilerek perinatal sonuçlar açısından incelendi. Uterin arter doppler sonuçlarının doğum şekli, intrauterin gelişme geriliği, erken doğum, gestasyonel diyabet, preeklampsi, fetal distres ve mekoyum aspirasyonu gelişimi açısından anlamlı olmadığı saptandı. Benzer şekilde, β -hCG değerleri perinatal sonuçlarla kıyaslandığında, anormal değerler ile doğum şekli ve perinatal sonuçlar arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı. AFP serum değeri incelendiğinde, 2 MoM üzerinde iki hasta saptanmış ve ikisinde de intrauterin gelişme geriliği saptanmıştır. Daha önce bu konuda yapılmış benzer çalışmalarda da, artmış AFP saptanan gebelerde erken

doğum, intrauterin gelişme geriliği, fetal kayıp, düşük doğum ağırlığı, plasenta dekolmanı gibi komplikasyonların, normal serum AFP değeri olan gebelere göre daha sık görüldüğü saptanmıştır (19,21).

Diğer çalışmalarda saptanan anormal doppler bulgularıyla (özelikle çentiklenme saptanması) anormal AFP ve β -hCG değerleri ile preeklampsi ve intrauterin gelişme geriliği arasında ilişki olduğu saptanmıştır. Daha önce yapılmış birçok çalışmada uterin arterdeki direnç artışının veya çentiklenme saptanmasının preeklampsi gelişimini öngörmeye belirteç olarak kullanılabileceği ileri sürülmüştür. Elde ettiğimiz veriler, diğer çalışmalardaki doppler bulguları ile perinatal sonuçlar arasındaki bağlantıyı desteklememiştir. AFP düzeyi yüksek olan gebelerde gelişen intrauterin gelişme geriliği ise benzer çalışmaların sonuçlarını desteklemektedir.

Hasta sayısının az olması ve dolayısıyla izlenen fetal komplikasyonların yetersiz kalması, çalışmanın gücünü kısıtlayan etkenlerdir.

Şu an için kullanılan hiçbir yöntem, kötü obstetrik sonuçları öngörebilmek adına mükemmel sonuç vermemektedir. Dolayısıyla daha spesifik serum belirteçlerinin ve ultrason parametrelerinin saptanarak gebeliğin seyri ve devamında ne tür risklerle karşılaşılabilceğinin öngörülmesi, hem koruyucu hekimlik hem de komplikasyonların önlenmesi açısından faydalı olacaktır.

KAYNAKLAR

1. Thangaratinam S, Langenveld J, Mol BW, Khan KS. Prediction and primary prevention of pre-eclampsia. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2011; 25(4): 419-33.
2. Enders AC, Carter AM. Review: The evolving placenta: different developmental paths to a hemochorial relationship. *Placenta* 2012; 33: 92-8.
3. Myatt L, Clifton RG, Roberts JM, Spong CY, Hauth JC, Varner MW et al. The utility of uterine artery Doppler velocimetry in prediction of preeclampsia in a low-risk population. *Obstet Gynecol*. 2012;120(4):815-22
4. Naicker T, Khedun SM, Moodley J, Pijnenborg R. Quantitative analysis of trophoblast invasion in preeclampsia. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2003; 82(8): 722-9.
5. Lyall F, Robson SC, Bulmer JN. Spiral artery remodeling and trophoblast invasion in preeclampsia and fetal growth restriction: relationship to clinical outcome. *Hypertension* 2013; 62(6): 1046-54.

6. El-Hamedi, Shillito J, Simpson NA, Walker JJ. A prospective analysis of the role of uterine artery Doppler waveform notching in the assessment of at-risk pregnancies. *Hypertens Pregnancy* 2005; 24(2): 137-45.

7. Morris RK, Cnossen JS, Langejans M, Robson SC, Kleijnen J, Ter Riet G, et al. Serum screening with Down's syndrome markers to predict pre-eclampsia and small for gestational age: systematic review and meta-analysis. *BMC Pregnancy Childbirth* 2008; 8: 33-52.

8. Tancrede S, Bujold E, Giguere Y, Renald MH, Girouard J, Forest JC. Mid-trimester maternal serum AFP and hCG as markers of preterm and term adverse pregnancy outcomes. *JOGC* 2015; 37(2): 111-6.

9. Spaggiari E, Ruas M, Dreux S, Valat AS, Czerkiewicz I, Guimiot F, et al. Management strategy in pregnancies with elevated second-trimester maternal serum alpha-fetoprotein based on a second assay. *AJOG* 2013; 208(4): 303.e1-7

10. Gagnon A1, Wilson RD, Audibert F, Allen VM, Blight C, Brock JA et al. Obstetrical complications associated with abnormal maternal serum markers analytes. *J Obstet Gynaecol Can*. 2008;30(10):918-49.

11. A. Gagnon, R.D. Wilson, F. Audibert, V.M. Allen, C. Blight, J.A. Brock, et al. Obstetrical complications associated with abnormal maternal serum markers analytes. *JOGC* 2008; 30(10): 918-49.

12. Roman A, Desai N, Krantz D, Liu HP, Rosner J, Vohra N, Rochelson B. Maternal serum analytes as predictors of IUGR with different degrees of placental vascular dysfunction. *Prenat Diagn* 2014; 34(7): 692-8.

13. Androutsopoulos G, Gkogkos P, Decavalas G. Mid-trimester maternal serum HCG and alpha fetal protein levels: clinical significance and prediction of adverse pregnancy outcome. *Int J Endocrinol Metab* 2013; 11(2): 102-6.

14. Askie LM, Duley L, Henderson-Smart DJ, Stewart LA. Antiplatelet agents for prevention of pre-eclampsia: a meta-analysis of individual patient data. *Lancet* 2007; 369(9575): 1791-8.

15. Bujold E, Roberge S, Lacasse Y, Bureau M, Audibert F, Marcoux S, et al. Prevention of preeclampsia and intrauterine growth restriction with aspirin started in early pregnancy: A meta-analysis. *Obstet Gynecol* 2010; 116(2): 402-14.

16. Bujold E, Morency AM, Roberge S, Lacasse Y, Forest JC, Giguere Y. Acetylsalicylic acid for the prevention of preeclampsia and intra-uterine growth restriction in women with abnormal uterine artery Doppler: a systematic review and meta-analysis. *JOGC* 2009; 31(9): 818-26.

17. Hofmeyr GJ, Lawrie TA, Atallah AN, Duley L, Torloni MR. Calcium supplementation during pregnancy for preventing hypertensive disorders and related problems. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;6:CD001059

18. Fleischer A, Schulman H, Farmakides G, Bracero L, Grunfeld L, Rochelson B, et al. Uterine artery Doppler velocimetry in 100 pregnant women with hypertension. *AJOG* 1986; 154(4): 806-13.

19. Ay E, Kavak N, Elter K, Gökaslan H, Pekin T: Screening for preeclampsia by using maternal serum inhibin A, β HCG, estriol and AFP levels and uterine artery Doppler in the second trimester of pregnancy. ANZJOG 2005; 45(4): 283-8.

20. Barkehall-Thomas A, Wilson C, Baker L, ni Bhuinneain M, Wallace EM. Uterine artery Doppler velocimetry for the detection of adverse obstetric outcomes in patients with elevated mid-trimester beta-human chorionic gonadotrophin. Acta Obstet Gynecol Scand 2005; 84(8): 743-7.

21. El-Baradie SM, Mahmoud M, Makhoulouf HH. Elevated serum levels of interleukin-15, interleukin-16, and human chorionic gonadotropin in women with preeclampsia. J Obstet Gynaecol Can. 2009;31(2):142-8.

HEPATOSELLÜLER KARSİNOM HÜCRELERİNDE KARMOFURUN SİTOTOKSİK VE APOPTOTİK ETKİLERİ

CYTOTOXIC AND APOPTOTIC FUNCTION OF CARMOFUR IN HEPATOCELLULAR CARCINOMA

Gökhan KUŞ

Anadolu Üniversitesi Açıköğretim Fakültesi, Sağlık Programları Bölümü

ÖZ

Bedende istenmeyen ve potansiyel olarak tehlike arzeden hücrelerin ölümünü sağlayan apoptotik hücre ölümü genetik olarak kontrol edilir ve bu yolla bedendeki hücrelerin sayısı kontrol altında tutulur. Apoptoz ölüm yolağındaki yetersizlik otoimmün sistem hastalıklarından kansere kadar birçok hastalığa yol açabilir. Her türlü tedavi şekline rağmen hepatosellüler kanserler, karaciğer kanserlerine bağlı ölümlerin başında gelmektedir. Kanser tedavisindeki temel amaç kanserli hücrelerin çoğalmasını önlemek ve bu hücrelerin apoptozlarını uyarmaktır. Son zamanlarda kanserin önlenmesi yönünde yapılan birçok çalışmada kanser oluşumu ile sfingolipidler arasındaki ilişkinin önemi ortaya konmuştur. Çalışmamızda, 5-flourasil türevi ve bir seramidaz enzim baskılayıcısı olan karmofurun kanserli insan karaciğer hücre hattındaki (HepG2) hücrelerinin yaşam oranları ve apoptoz uyarımı üzerine etkilerini araştırdık. Karmofurun hücre yaşam oranlarına etkisi MTT yöntemiyle, apoptoz uyarımı etkisi flow sitometri yöntemiyle, hücrelerdeki morfolojik değişiklikler ise konfokal mikroskobuyla incelendi. Karmofurun çeşitli konsantrasyonlarının (5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55 ve 60 µM) 24 saat uygulanması sonucunda kontrol grubuna göre (% 100) hücrelerdeki yaşam oranları sırasıyla % 100, 77, 65, 64, 46, 38, 34, 30, 26, 20, 14 ve 9 olarak tespit edildi. Karmofurun 24 µM (IC50) dozunun 24 saat uygulanması sonucunda bu hücre popülasyonundaki apoptotik hücrelerin yüzdesinin kontrol grubuna göre arttığı belirlendi. Kontrol grubu (yaklaşık % 1) ile karşılaştırıldığında karmofurun 24 saat uygulanması sonucunda kanserli karaciğer hücrelerinde flow sitometrik olarak ölçülen toplam ölüm oranı % 28 dir. Hücrelerdeki bu apoptotik değişimler konfokal mikroskobuyla kromatin yoğunlaşması, hücrelerin büzülmesi, hücre iskeletinin bozulması ve DNA'nın parçalanması, hücre zarlarının şekil değişikliği şeklinde tespit edildi. Bu çalışma sonucunda karmofurun HepG2 hücrelerinin çoğalmasını baskıladığı ve apoptozunu uyardığı gösterildi.

ANAHTAR KELİMELEER: Karmofur, Apoptotik, Antiproliferatif, Hepatoma.

ABSTRACT

Apoptosis is a fundamental genetically controlled cell death process that controls cell number by removal of unwanted and potentially dangerous cells. Failure of apoptosis can cause severe anomalies, ranging from autoimmune disease to cancer. Despite of clinical treatments, hepatocellular carcinoma is one of the most common causes of liver cancer death. The main purposes of cancer treatment are to inhibit the proliferation and to induce the apoptosis of cancer cells. Recent studies regarding the relationship between sphingolipids and carcinogenesis are revealing novel molecular targets for cancer chemoprevention. We tested whether carmofur, a ceramidase inhibitor and a derivate of 5-flourouracil, changes the survival rate and induces apoptosis in a human hepatoma cell line (HepG2). We determined in vitro survival rate with MTT, apoptosis with flow cytometry and morphological changes with confocal microscopy. After treatment of hepatoma cells with carmofur (5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55 ve 60 µM) for 24 h, cell survival rate was determined as 100, 77, 65, 64, 46, 38, 34, 30, 26, 20, 14 ve 9 %, compared to control group (% 100), respectively.

Increased percentage of apoptotic cells after treatment of cells in this population with 24 µM Carmofur (the half maximal inhibitory concentration) for 24 h was determined. The total death rate of control group (1 %) of hepatoma cells was increased up to (28 %) after 24 hr carmofur treatment. The morphological changes as apoptotic markers were observed by confocal microscopy (chromatin condensation, cell shrinkage, fragmented DNA and cytoskeleton and cell membrane misconfigurations). This study revealed that carmofur possesses antiproliferative and apoptotic properties on hepatoma cells.

KEYWORDS: Carmofur, Apoptotic, Antiproliferative, Hepatoma.

GİRİŞ

Karaciğer kanserleri içinde en yaygın olanı hepatosellüler karsinomdur (HCC). Hepatositlerden kaynaklanan HCC kanser türleri arasında en sık görülen altıncı kanser türüdür. Hepatosellüler karsinomda en fazla tercih edilen tedavi şekli cerrahi müdahalelerdir (1). Cerrahinin uygun olmadığı durumlarda ise kemoterapi, radyoterapi, ablasyon gibi diğer tedavi şekilleri tercih edilmektedir. HCC'li hastaların çoğunda antikanser ilaçlara karşı bir direnç görüldüğünden HCC tedavisinde yeni yöntemler araştırılmaktadır (2). Günümüzde hücrelerin kontrolsüz olarak çoğalmalarını sağlayan yolakların aktive olmasının ve apoptoz yoluyla ölmesi gereken hücrelerin ölümlerinin engellenmesinin kansere yol açtığı belirtilmektedir (3). Bu süreçte yer alan birçok hücre içi ve dışı yolak bulunmaktadır. Kanser ile ilgili araştırmalarda sfingolipid metabolizması üzerine yapılan çalışmalarda ön plana çıkmaktadır. Hücre zarında yoğun olarak bulunan sfingomiyelinin uzun zamandır sadece yapısal görevleri olduğu düşünülmüşse de yapılan çalışmalarda hücre hasarı ve hücre ölüm olaylarında da önemli görevler üstlendikleri ortaya konmuştur (4). Sfingolipidler, hücrelerde önemli sinyal yollarını uyaran ya da baskılayan yapısal bileşiklerdendir. Sfingolipidlerden oluşan ve hücrelerde ikinci haberci olarak görev yapan seramid, seramid-1 fosfat (C1P), sfingozin ve sfingozin-1 fosfatın (S1P) hücre çoğalması, apoptoz, inflamasyon ve hücre döngüsü üzerine etkileri ortaya konmuştur (5,6). Sfingolipidlerin tümör oluşumunda, kanserin ilerlemesinde ve kanser tedavi etkinliğindeki rolü giderek önem kazanmaktadır. Sfingolipid türleri arasındaki dengenin bozulması kanserin ilerlemesine ya da kanserin baskılanmasına yol açmaktadır. Bu sfingolipidler arasında özellikle seramid ve S1P'in hücre çoğalmasındaki genleri düzenlediği bilinmektedir (7). Hücrelerde seramid düzeyi ile S1P düzeyi arasında bir denge bulunmaktadır. Bu dengenin seramid yönüne kayması hücrenin çoğalmasının engellenmesine, hücrenin apoptozuna ve ölümüne yol açarken; dengenin S1P yönüne kayması hücrenin çoğalmasına ve apoptozdan kaçmasına yol açmaktadır (8). Yapılan birçok çalışmada da tümör nekroz faktör (TNF), oksidatif stres, büyüme faktörlerinin baskılanması, antikanser ilaçlar, radyasyon ve UV

ışını gibi stres faktörlerinin hücrelerde seramid yapımını uyardığı ve hücrelerin ölümüne neden olduğu gösterilmiştir. Büyüme faktörleri ise seramidaz ve sfingozin kinaz enzimlerini aktive ederek, seramid düzeyini düşürür ve S1P'nin yapımını arttırarak hücrelerin çoğalmasına ve seramid uyarımlı apoptozun baskılanmasına neden olur (9). Bu nedenle klinik ya da deneysel çalışmalarda hücre içerisinde seramid düzeyini arttıran ilaçlar hücrelerin çoğalmasını engellemek ve apoptozunu uyarmak için; seramid düzeyini azaltan ya da S1P düzeyini arttıran ilaçlar hücrelerin apoptozunu baskılamak ya da çoğalmasını uyarmak için kullanılmaktadır (10). Hücrelerde seramid miktarını azaltan enzimlerden bir tanesi de seramidaz enzimidir. Kanser tedavisine yönelik olarak değerlendirildiğinde ise, kanser hücrelerinde artan seramidaz enzim aktivasyonu hücrelerde seramid düzeyini azaltırken, S1P düzeyini arttırmakta, hücrelerin çoğalmasını uyarırken apoptozunu baskılamaktadır. Bu nedenle, hücre içi seramidaz enzim düzeyi seramid, sfingozin ve S1P dengesinin korunmasında oldukça önemli bir yer tutmaktadır. Bu denge bir hücrenin ölüme direncini, ölümünü veya çoğalmasını düzenlemektedir (11,12). Birçok kanser hücresinde normal hücrelere göre seramidaz düzeyinin yüksek olduğu bulunmuştur. Bu nedenle seramidaz enzim aktivitesinin baskılanmasının kanser tedavisinde önemli olduğunu düşünmekteyiz. Bu nedenle çalışmamızda seramidaz baskılayıcı bir ajan olarak bilinen karmofurun (1-hexycarbamoly-5-fluorouracil) kanserli karaciğer hücrelerinin çoğalmasına ve apoptoz uyarımına etkisini in vitro ortamda araştırdık.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamızda hayvan deneyleri yapılmadığı için etik kurul onayı alınmamıştır. Karmofur (1-hexycarbamoly-5-fluorouracil, Sigma) dimeilsülfoksit (DMSO, Sigma) içerisinde çözüldükten sonra besiyeri içinde dilüe edilerek (RPMI-1640, Gibco) karmofurun 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55 ve 60 µM dozları hazırlandı. HepG2 hücreleri (American Type Culture Collection, ATCC, USA) içerisinde % 10 fetal dana serumu (FCS, Sigma) ve % 1 penisilin-streptomisin (Sigma) bulunan RPMI-1640 besiyeri içerisinde 37 °C'de, % 95 O₂ ve % 5 CO₂ içeren etüvde

flask içerisinde çoğaltıldı. Flask tabanı en az % 95 oranında hücreyle kaplanınca hücreler deneye alındı. Hücrelerin yüzeyden sökülmesi işleminde % 0,25 tripsin-EDTA (Sigma) çözeltisi kullanıldı.

MTT ölçümleri

Flask tabanından çözülen hücreler 96 kuyucuklu kaplara ortalama 1000 hücre olacak şekilde ekildikten sonra karmofurun 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55 ve 60 μM dozları hücrelere 24 saat boyunca uygulandı. 24 saat sonra her bir kuyucuğa 20 μL MTT çözeltisi eklendi. 2-4 saat inkübasyonda bekletilen 96 kuyucuklu kapların her birindeki MTT çözeltisi çekildikten sonra her bir kuyucuğa 100 μL DMSO konuldu. 96 kuyucuklu kap karanlık ortamda oda sıcaklığında hafifçe karıştırılarak en az 10 dakika bekletildikten sonra kaplar ELISA okuyucusunda (EL \times 808, BioTek, USA) 540 nm'de okutuldu (n=3). ELISA okuyucusundan elde edilen optik yoğunluk verileri kontrol grubundaki yaşayan hücrelerin yüzdesi her bir kutucuktaki ilaç verilen hücre absorbansı yüz sayısı ile çarpıldıktan sonra kontrol hücrelerinin ortalama absorbansına bölünerek hesaplandı.

Apoptoz ölçümleri

Karmofurun apoptotik etkisi floresan izotiyosyanat (FITC) Anneksin V (Invitrogen, Camarillo, CA) boyama yöntemi ile flow sitometrik olarak belirlendi. Anneksin V ölçüm tekniğinin prensibi, apoptoz uyarısı alan hücrenin zarının iç yüzeyinde bulunan lipit sırasındaki fosfatidilserinin hücre zarının dış lipit tabakasına geçişinin tespiti esasına dayanır. Bu yer değiştirme apoptozun erken döneminde gerçekleşir. Anneksin V fosfatidilserine bağlanabilen bir protein olduğu için, bu protein floresan bir madde FITC ile işaretlenerek apoptotik hücre görünür hale getirilir. Bu bağlanma oranı da flow sitometri ile ölçülebilmektedir. Nekrotik hücrelerde de anneksin bağlanması görülebileceği için ayrıca vital bir boya olan propidiyum iyodür (PI) boyaması da yapılır. Canlı hücreler zarları sağlam olduğu için PI boyası ile boyanmazlar. Canlı hücreler FITC (-) / PI (-), erken apoptotik hücreler FITC (+) / PI (-) ve geç apoptotik veya nekrotik hücreler FITC (+) / PI (+) olarak ayırt edilir (13,14). MTT

yöntemi ile hücrelerdeki yüzde elli ölüme yol açan doz (24 μM) tespit edildikten sonra hücrelerdeki ölüm tipini (apoptoz/nekroz) ortaya koyabilmek amacıyla bu dozla flow sitometrik ölçümlere geçildi. Flow sitometrik ölçümler için 1×10^6 hücre her kuyuda olacak şekilde 6 kuyulu plakalara ekim yapılmıştır. Kuyulardan üçü karmofurun % 50 ölüme yol açan dozu 24 μM ile 24 saat inkübe edilmiştir. Diğer üç kuyudaki hücrelere karmofur uygulanmamış ve kontrol olarak bırakılmıştır. İnkübasyondan sonra her kuyudaki hücreler ayrı ayrı ependorf tüplere kazınarak kaldırılmış ve Muse Anneksin V kitindeki protokole uygun olarak 100 μL 'de hücre olacak şekilde ayarlama yapılarak hücreler 15 dakika karanlık ortamda oda sıcaklığında bekletilmiştir. Bekleme süresinden sonra hücreler Muse Cell Analyser (Merck, Millipore) cihazında okutularak analiz edilmiştir.

Konfokal mikroskop analizleri

Hücreler 24 saat 24 μM karmofur ile muamele edildikten sonra besiyeri ortamdan uzaklaştırıldı ve fosfat tampon solüsyonu (PBS, Invitrogen) ile yıkandı. Hücreler % 2 glutaralaldehit ile 15 dakika oda sıcaklığında bekletildikten sonra Alexa-Fluor-488 phalloidin ve akrinin orange boyası ile boyandı. Boyama işlemi sonrasında hücrelerin morfolojik değişimleri Leica ICS-SP5 konfokal mikroskopunda gözlemlendi.

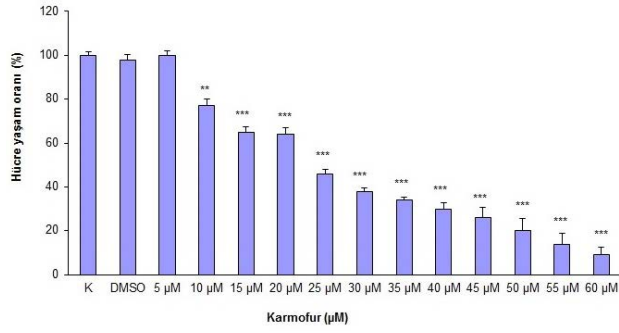
İstatiksel analizler

Elde edilen veriler kontrolün ortalama % fraksiyonu \pm standart hata şeklinde ifade edildi. İstatistiksel değerlendirme SPSS paket programında tek yönlü varyans analizi ve ardından Tukey'in çok yönlü karşılaştırma testi ile gerçekleştirildi. Flow sitometrik değerler % olarak ifade edildi. Her bir deney en az 3 kez tekrar edildi. Kontrol grubuna göre anlamlılık değerleri * : $p < 0.05$, ** : $p < 0.01$, ***: $p < 0.001$ dir.

BULGULAR

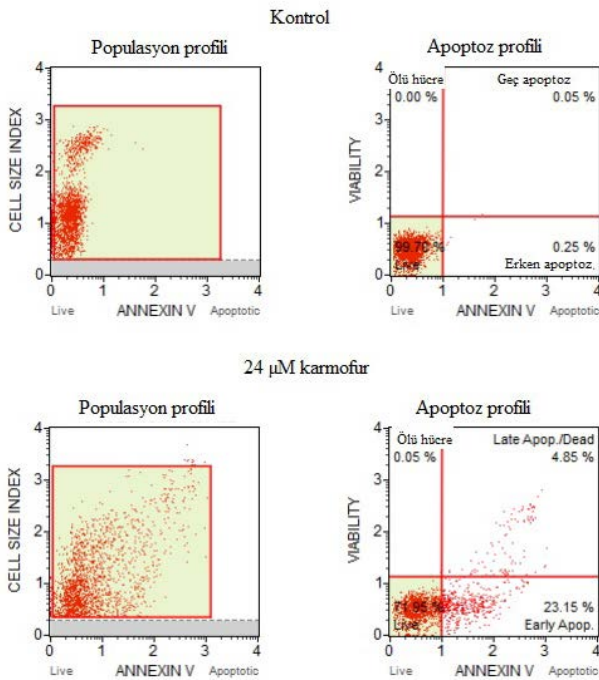
Karmofurun hücre canlılığına ve apoptoz uyarımına etkisi

HepG2 hücrelerinin 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55 ve 60 μM karmofur ile 24 saat muamelesi sonucunda kontrol (% 100, besiyeri or-

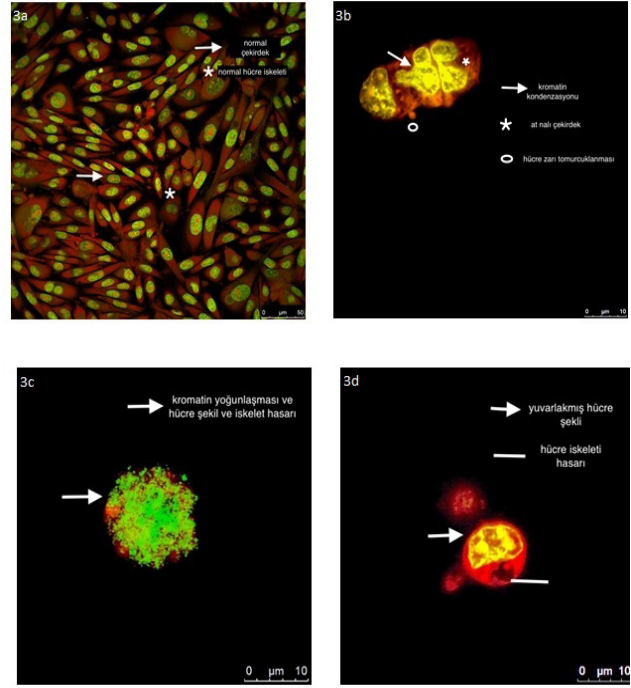


ŞEKİL 1: HepG2 hücrelerine 5-60 mikromolar karmofurun 24 saat boyunca uygulanması sonucunda elde edilen hücre yaşam oranları

tamı) grubuna göre hücrelerdeki yaşam oranları sırasıyla % 100, 77 ($p < 0.01$), 65, 64, 46, 38, 34, 30, 26, 20, 14 ve 9 ($p < 0.001$) olarak tespit edildi. Karmofurun IC50 dozu 24 mikromolar olarak hesaplandı (Şekil 1). En yüksek dozdaki DMSO konsantrasyonunda (% 0.01) hücrelerin yaşam oranlarında bir değişiklik olmadı. Kanseri HepG2 hücrelerinin 24 µM karmofur ile 24 saat boyunca muamelesi sonucunda kontrol grubuna göre apoptotik ölüm sürecinin erken evreleri değerinin % 0.25'den % 23.15'e çıktığı tespit edilmiştir. Bu dozdaki karmofurun hücreler üzerindeki toplam ölüm oranı da % 28 olarak hesaplanmıştır (Şekil 2).



ŞEKİL 2: 24 saat boyunca karmofurun HepG2 hücrelerinin % 50'sini öldüren dozunun (24 mikromolar) uygulanması sonucunda kontrol grubuna (sadece besiyeri uygulanan) göre (% 0,25) hücrelerde erken apoptoz değerinin % 23 değerine çıktığı tespit edildi.



ŞEKİL 3: İlaç uygulanmayan kontrol grubundaki HepG2 hücreleri (3a) ile 24 saat boyunca karmofur uygulanan HepG2 hücrelerinde (3 b,c,d) gözlemlenen konfokal analizleri. 3a: Sadece besiyeri uygulanan kontrol grubunda yapılan konfokal analizler sonucunda hücrelerde gözlemlenen normal çekirdek ve hücre iskeleti görünümü. 3b: 24 mikromolar karmofurun 24 saat boyunca uygulanması sonucunda hücrelerde gözlenen kromatin kondenzasyonu, hücre zarında tomurcuklanma ve at nalı şeklinde çekirdek yapısı. 3c: Hücrelerin % 50'sini öldüren karmofur dozunun 24 saat uygulanması sonucunda hücrelerde gözlemlenen kromatin yoğunlaşması, hücre şeklinde ve iskelet yapısında gözlemlenen hasarlar. 3d: 24 mikromolar karmofurun hücreler üzerinde oluşturmuş olduğu şekil bozukluğu ve hücre iskeleti hasarı görüntüsü.

Konfokal mikroskopik ve ince yapısal analizler

Karmofurun 24 µM dozu ile 24 saat inkübe edilen hücrelerin konfokal mikroskopuyla yapılan incelemesinde hücrelerde çekirdek fragmentasyonu ve kromatin yoğunlaşması gibi apoptotik özellikler taşıdığı gözlemlendi (Şekil 3).

TARTIŞMA

Kanserin önlenmesine ve tedavisine yönelik yapılan araştırmalar her geçen gün artmaktadır. Bu araştırmalardan elde edilen sonuçlarda birçok kritik nokta tespit edilmiştir. Bunlardan en önemlisi kanseri oluşmadan önleyebilmektir. Diğer bir unsur da sağlıklı hücrelere zarar vermeden kanserli hücrelerin çoğalmasını önlemek ya da kanserli hücreleri öldürmektir. Kanserli hücreler basitçe kontrolsüz çoğalan hücrelerdir. Kontrolsüz çoğalmanın hücresel düzeyde birçok yolağı olabilmektedir. Bunlardan bir tanesi

sflngolipid yolağıdır. Bu yolağın temel bileşeni olan sflngomiyelin hücre zarının yapısal bir bileşenidir. Aynı zamanda hücre çoğalmasında, kemoterapatik ilaçlara yanıt oluşumunda ve kanser oluşumunda/engellenmesinde görev alan birçok bioaktif lipidin sentezine de öncülük eder. Sflngolipidler, hücrelerde önemli sinyal yolaklarını uyarıcı ya da baskılayan yapısal bileşiklerdendir. Sflngolipidlerden oluşan ve hücrelerde ikinci haberci olarak görev yapan seramid, seramid-1 fosfat (C1P), sflngoizin ve sflngoizin-1 fosfatın (S1P) hücre çoğalması, apoptoz, inflamasyon ve hücre döngüsü üzerine etkileri ortaya konmuştur (5,6). Bu sflngolipidlerin içerisinde yer alan seramid hücrelerin yaşamlarını ya da ölümlerini belirleyen araçlardan birisidir (15). Tümör nekroz faktör, oksidatif stres, büyüme faktörlerinin baskılanması, antikanser ilaçlar, radyasyon ve UV ışını gibi stres faktörleri hücrelerde özellikle sflngomiyelinaz enzimini aktive eder, seramid yapımını uyarır ve hücrelerin ölümüne neden olur. Büyüme faktörleri ise seramidaz ve sflngoizin kinaz enzimlerini aktive ederek, seramid düzeyini düşürür ve S1P'nin yapımını arttırarak hücrelerin çoğalmasına ve seramid uyarımlı apoptozun baskılanmasına neden olur (5,9). Bu nedenle klinik ya da deneysel çalışmalarda hücre içerisinde seramid düzeyini arttıran ilaçlar hücrelerin çoğalmasını engellemek ve apoptozunu uyarıcı için; seramid düzeyini azaltan ya da S1P düzeyini arttıran ilaçlar hücrelerin apoptozunu baskılamak ya da çoğalmasını uyarıcı için kullanılmaktadır (10). Birçok kanser türünde hücrelerde seramid miktarının azaldığı ve bu azalmaya bağlı olarak da hücrelerin apoptozdan yani ölümden kaçtığı gösterilmiştir. Antikanser ilaçların seramid oluşumunu uyararak kanserli hücrelerde ölüme yol açtığı birçok çalışmada gösterilmiştir. Seramidaz enzimi, seramid molekülündeki yağ asidi ile sflngoizin molekülü arasındaki N-asil bağını parçalayarak sflngoizin ve serbest yağ asidinin oluşumuna neden olur (16). Sonuçta seramidaz hücrelerdeki seramid düzeyini azaltırken S1P düzeyinin artmasına yol açar. Kanserli prostat hücrelerinde (DU145, LnCaP ve PC3), baş ve boyun ile melanoma hücrelerinde seramidaz enzim düzeylerinin kontrol gruplarına göre yüksek olduğu gösterilmiştir (6,17,18). Kanserli prostat hücrelerinde radyasyon terapisi sırasında seramidaz enzim düzeyinin arttığı ve bu artışın ilaç-

la tedaviye ve radyasyon terapisine karşı direnç oluşturduğu tespit edilmiştir (12,18). Seramidaz enziminin baskılanmasının kanserli prostat hücrelerinde apoptozu uyardığı ve kanser büyümesini engellediği gösterilmiştir (19,20). Kanserli karaciğer hücrelerinde de benzer şekilde seramidaz enzim aktivitesinin baskılanmasının kanser ilaçlarına olan direnci azalttığı tespit edilmiştir (21). Tüm bu literatürler değerlendirildiğinde, kanserli hücrelerde tek başına seramid düzeyini arttırmadan ziyade seramidaz enzim aktivitesinin baskılanmasının ya da bu etkileri birlikte ortaya koyan tedavi seçeneklerinin daha etkili olabileceğini düşünmekteyiz. Bu nedenle biz çalışmamızda bir seramidaz enzim baskılayıcı ilaç olan karmofurun kanserli hepatosellüler hücrelerde hücre çoğalmasını ve apoptoz uyarıcı etkisini araştırdık. 10 µM dozdan itibaren karmofur bu hücrelerin canlılığını kontrol grubuna göre anlamlı ölçüde azalttı. En yüksek doz olarak kullandığımız 60 µM karmofur kontrol grubuna göre hücrelerin % 90'ını öldürdüğü tespit edildi. Başka bir deyişle, kanserli karaciğer hücrelerinin 24 saat boyunca 60 µM karmofurla muamelesi sonucunda kontrol grubuna göre hücrelerin yaşam oranları % 10' lara kadar düştü. Çalışmamızı destekler şekilde karmofurun kanserli bağırsak, (SW403) ve böbrek (LNCaP) hücrelerinde seramidaz enzimini baskıladığı, insan embriyonik böbrek hücrelerinde de hücre çoğalmasını azalttığı gösterilmiştir (15). Benzer şekilde kanserli insan meme, fibrosarkoma, nöroblastoma, melanoma ve sıçan glioma hücrelerinde de çoğalmayı azaltıcı etkiler ortaya konmuştur (22). MTT sonuçları sonucunda karmofurun HepG2 hücrelerindeki IC50 dozu 24 µM olarak belirlenmiştir. Bu doz ile yapılan flow sitometrik analizler sonucunda da karmofurun hücrelerin apoptotik ölüm sürecinin erken evrelerini kontrol grubuna göre arttırdığı tespit edilmiştir. Bu sonuçlara destek olarak da yapılan konfokal mikroskopik analizlerde karmofurla muamele sonucunda hücrelerde apoptotik belirteçlerin olduğu ortaya konulmuştur. Kontrolsüz çoğalan kanser hücrelerine birçok kaynakta ölümsüz hücreler de denmektedir. Normalde ölmesi gereken bir hücrenin ölmemesi ve bu hücrenin çoğalması kanseri başlatır. Kanserli hücrelerin ölümden kaçmasının yani programlanmış ölüm sürecinden (apoptoz) bir anlamda kurtulmasının altında birçok hücresel yolak yatmaktadır.

Kanser tedavisindeki amaç kanserli hücrelerin apoptozunu uyarmaktır. Bunu gerçekleştirebilmek için de kanserli hücrelerde hangi hücreyel yolağın değıştini/bozulduğunu tespit etmek gerekir. Bu yollardan birisi olan sfingolipid yolağında artmış seramidaz aktivitesi hücrelerdeki seramid düzeyini azaltırken S1P düzeyinin artmasına yol açar. S1P düzeyinin artması da hücrelerin apoptozdan kaçmasına ve ölmesi gerekirken yaşamasına yol açar. Çalışmamızda bir seramidaz baskılayıcı olan karmofurun HepG2 hücrelerinde, hücrelerin yaşam oranlarını anlamlı şekilde azalttığını tespit ettik. Karmofurun bu etkiyi apoptoz uyarım aracılığıyla yaptığını da ortaya koyduk. Bir seramidaz baskılayıcı ilaç olan karmofurun bu etkisinin özellikle kanser tedavisine ve kanser araştırmalarına ışık tutabileceğini düşünmekteyiz.

KAYNAKLAR

- Günay Y, Güler N, Akyıldız M ve ark. Hepatosellüler karsinoma ve canlı vericili karaciğer nakli:kanser nüksü ve hasta sağkalımını etkileyen faktörler. Tek merkez deneyimi. Gaziantep Tıp Dergisi 2013;19(3):173-9.
- Pathil A, Armeanu S, Venturelli S, et al. HDAC inhibiton treatment of hepatoma cells induces both TRAIL-independent apoptosis and restoration of sensitivity to TRAIL. Hepatology 2006;43(3):425-34.
- Balkan BM, Sel T. Vitamin C'nin HepG2 hücrelerinde apoptozis üzerine etkileri. Ankara Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi 2014;61:237-41.
- Reynolds CP, Maurera, BJ, Kolesnick RN. Ceramide synthesis and metabolism as a target for cancer therapy. Cancer Lett 2004;206:169-80.
- Albi E and Mgni MV. Sphingolipid metabolism inhibitors and cell function. The Open Enzyme Inhibition Journal 2008;1,72-9.
- Beckham TH, Elojeimy S, Cheng JC, et al. Targeting sphingolipid metabolism in head and neck cancer: rational therapeutic potentials. Expert Opin Ther Targets. 2010;14:529-39.
- Chalfant CE, Rathman K, Pinkerman RL and et al. De novo ceramide regulates the alternative splicing of caspase 9 and Bcl-x in A549 lung adenocarcinoma cells. Dependence on protein phosphatase-1. J Biol Chem 2002;277,12587-95.
- Mao C, Obeid LM. Ceramidases: regulators of cellular responses mediated by ceramide, sphingosine, and sphingosine-1-phosphate. Biochim Biophys Acta 2008;1781:424-34.
- Strelow A, Bernardo K, Klages SA, et al. Overexpression of acid ceramidase protects from tumor necrosis factor induced cell death. J Exp Med 2000;192:601-11.
- Kolesnick R. The therapeutic potential of modulating the ceramide/sphingomyelin pathway, J Clin Invest 2000;110:3-8.
- Liu X, Cheng JC, Turner LS, et al. Acid ceramidase upregulation in prostate cancer: role in tumor development and implications for therapy. Expert Opin Ther Targets 2009;13:1449-1458.
- Mahdy AEM, Cheng JC, Li Jun. Acid ceramidase upregulation in prostate cancer cells confers resistance to radiation:AC inhibition, a potential radiosensitizer. Mol Ther 2009;17:430-8.
- Huerta S, Gault EJ, Huerta-Yepe S, Livingston EH. Screening and detection of apoptosis. J Surg Res 2007;139:143-56
- Engedal N, Saatcioglu F. Ceramide-induced cell death in the prostate cancer cell line LNCaP has both necrotic and apoptotic features. Prostate 2001;46:289-97
- Realini N, Solorzano C, Pagliuca C, et al. Discovery of highly potent acid ceramidase inhibitors with in vitro tumor chemosensitizing activity. Scientific Reports 2013;3:1-7.
- Hu W, Xu R, Sun W, et al. Alkaline ceramidase 3 hydrolyzes unsaturated lon chain ceramides and its down regulation inhibits both cell proliferation and apoptosis. J Biol Chem 2010;285:7964-76.
- Zweelan Ratnan S, Quian C, Yokomiza, A, et al. Human acid ceramidase is overexpressed but not mutated in prostate cancer, Genes, Chromosomes and Cancer. 2000;29:137-46.
- Proksch D, Klein JJ, Arenz C, et al. Potent inhibition of acid ceramidase by novel B-13 analogues. J Lipids 2011;971618:1-8.
- Holman DH, Turner LS. Lysosomotropic acid ceramidase inhibitor induces apoptosis in prostate cancer cells. Cancer Chem Pharm 2008; 61:231-42.
- Saad AF, Meachham WD, Bai A, et al.. The functional effects of acid ceramidase overexpression in prostate cancer progression and resistance to chemotherapy. Cancer Biol Ther 2007;9:1455-60.
- Morales A, Paris R, Villanueva A, et al. Pharmacological inhibition or small interfering RNA targeting acid ceramidase sensitizes hepatoma cells to chemotherapy and reduces tumor growth in vivo. Oncogene 2006; 26:905-16.
- Domracheva I, Muhamadejev R, Petrova M, et al. 1,2 -Dimyristoyl-sn-glycero-3-phosphocholine (DMPC) increases Carmofur stability and in vitro antiproliferative effect. Toxicology report 2015; 2, 377-383.

AYDIN İLİ KETEM'DEN TOPLANAN VAGİNAL ÖRNEKLERDE *GARDNERELLA VAGINALIS*'İN İZOLASYON, İDENTİFİKASYON VE ANTİBİYOTİKLERE DUYARLILIKLARININ İNCELENMESİ

INVESTIGATION OF ANTIBIOTIC SENSIVITY, ISOLATION AND IDENTIFICATION OF *GARDNERELLA VAGINALIS* COLLECTED FROM KETEM/AYDIN PROVINCE

Sinem ÖZTÜRK¹, Göksel ERBAŞ²

¹Aydın Halk Sağlığı Müdürlüğü

²Adnan Menderes Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Mikrobiyoloji Anabilim Dalı

ÖZ

AMAÇ: Bu çalışmada, KETEM/Aydın'dan elde edilen vajinal örneklerden *G. vaginalis*'in identifikasyonu ve yaygın olarak kullanılan antibiyotiklere karşı dirençliliklerinin saptanması amaçlanmıştır.

YÖNTEMLER: Araştırmamızda 220 adet vajinal svap örneği kullanılmıştır. Antibiyotik duyarlılık testlerinde metronidazol, tetrasiklin, eritromisin, amoksisilin/klavulanik asit, doksisiklin, kolistin, klindamisin ve penisilin diskleri kullanılmıştır.

BULGULAR: Araştırmada 26 (%12) adet *G. vaginalis* izole ve identifiye edilmiştir. Antibiyotik duyarlılık testleri sonucunda 26 suşun tamamı metronidazol, kolistin ve penisiline karşı tam dirençli (%100), tetrasikline 20 suş duyarlı (%77), 2 suş orta düzey duyarlı (%8), 4 suş dirençli (%15), eritromisine 8 suş duyarlı (%31), 18 suş orta düzey duyarlı (%69), amoksisilin/klavulanik asite 16 suş duyarlı (%62), 6 suş orta düzey duyarlı (%23), 4 suş dirençli (%15), doksisikline 24 suş duyarlı (%92), 2 suş dirençli (%8), klindamisine ise 14 suş duyarlı (%54), 10 suş orta düzey duyarlı (%38), 2 suş dirençli (%8) olarak tespit edilmiştir.

SONUÇLAR: Çalışmada, *G. vaginalis*'in vajinal svap alınarak kültür yöntemi ile tespitinin yapılması ve identifiye edilen bakterilerin antibiyotik duyarlılık testleri yapıldıktan sonra tedavi uygulanmasının gerekliliği ortaya konmuştur.

ANAHTAR KELİMELER: *G. vaginalis*, Antibiyotik Duyarlılık, Bakteriyel Vajinozis.

ABSTRACT

OBJECTIVE: In this study, identification of *G. vaginalis* that is reproduced in vaginal samples obtained from KETEM/Aydın and evaluation of their resistance to commonly used antibiotics were aimed.

MATERIALS AND METHODS: In the experiment, 220 vaginal swab samples were used. Antibiotic susceptibility tests were performed by antibiotic discs that contain either of metronidazole, tetracycline, erythromycin, amoxicillin/clavulanic acid, doxycycline, colistin, clindamycin, and Penicillin.

RESULTS: In this study, 26 (12%) *G. vaginalis* strains were isolated and identified from 220 vaginal swab samples. Results showed that all the strains are resistant to metronidazole, colistin and penicillin; while 20 of them (77%) susceptible, 2 of them (8 %) moderately susceptible, 4 of them (15%) resistant to tetracycline. 8 strains (31%) were found susceptible to erythromycin, as 18 of them (69%) were moderately susceptible. Resistance to amoxicillin/clavulanic acid, doxycycline and clindamycin were seen 4 (15%), 2 (8%) and 2 (8%) strains, respectively. Susceptibility to same antibiotics occurred in 16 (62%), 24 (92%) and 14 (54%) strains, respectively. Moderately susceptible strains to amoxicillin/clavulanic acid and clindamycin were 6 and 10 respectively.

CONCLUSION: In this study, necessity for determination of *G. vaginalis* strain with culture method by taking vaginal swab and administering treatment after antibiotic susceptibility tests of identified bacteria is propounded.

KEYWORDS: *G. vaginalis*, Antibiotic Susceptibility, Bacterial Vaginosis

GİRİŞ

Üreme çağındaki kadınlarda bakteriyel vajinozis, vajinal ekosistemde en sık görülen vajinal enfeksiyondur (1). Bakteriyel vajinozis, normal vajen florasında bulunan Gardnerella vaginalis, Mobiluncus türleri, M. hominis ve çeşitli anaerob bakterilerin artarak laktobasillerin yerini almasıyla meydana gelen bir tablodur. Bu etkenler arasında en önemlisi G. vaginalis 'dir ve bakteri vajinada normal flora üyesi olarak bulunmasına rağmen, vajinitten sorumludur (2).

Gardnerella vaginalis, GRAM pozitif, kapsülsüz, sporsuz, pleomorfizm gösteren, fakültatif anaerob bir bakteri olup, üremesi için CO₂'li ortama gereksinim duyar (3, 4). Kültürde, insan kanlı agar da ve %5 CO₂'li ortamda 48 saat sonra beta hemolitik koloniler yaparak ürer. G. vaginalis'in tanısında GRAM preparatının incelenmesi, bakterinin katalaz negatif oluşu, karakteristik koloni morfolojisi, düşük NaCl konsantrasyonlarının üremeyi inhibe etmesi, hippurat hidrolizinin pozitif olması önemli bulgulardır (5-8). G. vaginalis'in biyokimyasal özelliklerine bakıldığında; glukoz, maltoz, dekstrin ve nişastayı fermente ettiği ve asit ürettiği bilinmektedir. Reaksiyon sonucunda ise gaz oluşturmamaktadır (9). Son yıllarda anaerobik vajinozis ve diğer genital enfeksiyonlarda G. vaginalis artan sıklıkta bildirilmektedir. Araştırmacılar seçici besiyerlerinin geliştirilmesiyle G. vaginalis izolasyonunun arttığını düşünmektedir (10).

G. vaginalis, bakteriyel vajinitli kadınların yanı sıra sağlıklı kadınların da vajinal florasında bulunabilmektedir. Yapılan literatür incelemesinde sağlıklı vajinal sistemde G. vaginalis varlığının araştırıldığı araştırmalarda sırasıyla %6, %17, %26.4, %10 ve %8.3 (10-14) gibi %6-27 aralığında farklı sonuçlar ile karşılaşılmaktadır.

Antibiyotiklerin yanlış nedenlerle veya doğru olmayan biçimde kullanılması, bakterilerin sonraki tedavilere karşı direnç göstermesine neden olabilir. Antimikrobiyal direnç, bu mikroorganizmanın neden olduğu enfeksiyonu tedavi etmek veya önlemek amacıyla antimikrobiyal ajanın etkisinin azalmasına veya yok olmasına neden olur. Normal vajinal florada bulunan G. vaginalis bakterisinin hastalıkla birlikte patogenezesinin

artması ve bu durumda teşhisi yapılırken etkenin tespiti ve kültürü yapılan mikroorganizmaların bu kültürden elde edilen antibiyogramları sonucu doğru antibiyotik kullanımına yardımcı olacağına bilinmesi hastalığın tedavisine önemli bir katkı sağlayacaktır (15).

Çalışmamızda Aydın ili KETEM (Kanser Erken Teşhis ve Tarama Merkezi)'den toplanan vajinal örneklerde üreyen G. vaginalis bakterisinin identifikasyonu, sık kullanılan antibiyotiklere karşı direnç durumunun değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Araştırmamızda 2014 yılı Ekim ve 2015 yılı Mart ayları arasında, Aydın ili Halk Sağlığı Müdürlüğü bünyesinde bulunan KETEM (Kanser Erken Teşhis Tarama ve Eğitim Merkezi)'de, rutin smear taraması esnasında alınan 220 adet vajinal svap örneği kullanılmıştır. Steril eküvyonla ekstoserviks ve endoservikal kanaldan alınan örnekler stuart transport besiyeri bulunan tüp içine konularak laboratuara soğuk zincir altında getirilmiştir.

Çalışmamız G. vaginalis bakterisinin görülme sıklığına göre değerlendirilerek sonuçlarımız yüzde olarak belirtilmiş olup istatistiksel analiz kullanılmamıştır.

Örneklerden G. vaginalis İzolasyonu

Hastalardan alınan ve transport besiyerinde mikrobiyoloji laboratuvarına getirilen örnekler G. vaginalis selektif suppletet içeren Columbia kanlı agarlara ekildi. Ekim işlemi sırasında eküvyondaki servikovajinal örnek önce agarın bir bölgesine sürüldü daha sonra öze ile tek koloni yöntemiyle ekimler yapıldı. Ekilen besiyerleri %5-10 CO₂'li ortamı sağlayan mumlu kavanozda 37°C'de 48 saat inkübe edildi (16).

İzole Edilen Suşların İdentifikasyonu

İnkübasyon süresi tamamlandıktan sonra spesifik besiyerinde ince, şeffaf üreyen β hemolitik kolonilerin bulunduğu kültürler G. vaginalis incelemesi için değerlendirmeye alındı. Bu besiyerlerinde üreyen kolonilerden özeye alınıp lam üzerinde bir damla suyla karıştırılarak preparat hazırlandı ve GRAM Boyama yöntemine

göre boyanarak GRAM negatif Kokobasillerin varlığı araştırıldı. GRAM negatif Kokobasiller oksidaz ve katalaz reaksiyonu yönünden incelendi. Negatif sonuç veren örneklerden *G. vaginalis* selektif supplemet içeren Columbia kanlı agarlara tekrar pasaj yapılarak saf kültürler elde edildi. Bazı fermentatif özelliklerinin (**Tablo 1**)

Tablo 1: *G. vaginalis*'in Fermentatif Özellikleri (34)

Karbonhidrat	Test Sonucu
Galaktoz	+
Sükroz	+
Laktoz	-
Fruktoz	+
Riboz	+
Mannoz	+
Maltoz	+
Glukoz	+
Niştasta	+
Mannitol	-
Sorbitol	-
Ksiloz	-
Dekstrin	+

belirlenmesi için Lassen'in Norveç 3'lü tüp yöntemi kullanıldı. Mikrobiyolojik tanının kesinleşmesi için bu örneklere hippurat ve SPS disk testi uygulandı, bu testlerde pozitif sonuç veren örnekler *G. vaginalis* açısından pozitif olarak değerlendirildi (**Tablo 2**) (9).

Tablo 2: *G. vaginalis*'in Biyokimyasal Özellikleri (25) sayılar neyi ifade ediyor

Besiyeri	β hemoliz
İnsan veya tavşan kanlı agar	+
Koyun kanlı agar	-
Human Blood Tween agar	+
Biyokimyasal test	Reaksiyon
MacConkey agarda üreme	-
Oksidaz	-
Katalaz	-
Üreaz	-
İndol	-
Hippurat hidrolizi	+

Antibiyotik Duyarlılık Testleri

Çalışmada yapılan antibiyotik duyarlılık testlerinde metronidazol, tetrasiklin, eritromisin, amoksisilin/klavulanik asit, doksisiklin, kolistin, klindamisin ve penisilin etken maddelerini içeren antibiyotik diskleri kullanıldı.

İzole edilen suşların antibiyotik duyarlılık testleri Kirby Bauer Disk Diffüzyon yöntemine göre yapıldı. İçinde 1 ml TSB bulunan tüplere McFarland No:1 yoğunluğunda ekilerek 37°C'de inkube edildi. Mueller Hinton agar petrilere bu buyyon kültürlerinden 0.1 ml pipet aracılığı ile aktarılarak cam bagetle yayıldı ve kurumaya bırakıldı. Standart antibiyotik diskleri (Oxoid) steril bir pens yardımı ile eşit aralıklarla petri üzerine yerleştirildi. Petriler 37°C'de 18 saat inkube edildi. İnkubasyon sonrasında her diskin çevresinde bulunan inhibisyon zon çapları milimetrik olarak ölçüldü ve standartları ile karşılaştırıldı (18).

Etik Kurul Onayı

Bu araştırma Sinem ÖZTÜRK'ün Yüksek Lisans tezinden özetlenmiş olup, Adnan Menderes Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi (Proje No: VTF-15010) tarafından desteklenmiştir. Araştırmanın yapılması için T.C. Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel olmayan klinik araştırmalar etik kurulunun 26.09.2014 ve 245 sayılı yazılarınının 13 no'lu ve Aydın Halk Sağlığı Müdürlüğü'nün 25.12.2014 tarih ve 7118612 sayılı kararları ile gerekli izinler ve çalışmaya katılmış insanlardan bilgilendirilmiş onam formu alınmıştır.

BULGULAR

Araştırmamızda toplam 220 adet vajinal svap örneğinden 26 (%12) adet *G. vaginalis* suşu izole ve identifiye edilmiştir.

İzole ve identifiye edilen *G. vaginalis* suşlarına yapılan antibiyotik duyarlılık testleri sonucunda 26 adet suşun tamamı metronidazol, kolistin ve penisiline karşı tam dirençli (%100), tetrasikline 20 suş duyarlı (%77), 2 suş orta düzey duyarlı (%8), 4 suş dirençli (%15), eritromisine 8 suş duyarlı (%31), 18 suş orta düzey duyarlı (%69), amoksisilin/klavulanik asite 16 suş duyarlı

(%62), 6 suş orta düzey duyarlı (%23), 4 suş dirençli (%15), doksisisikline 24 suş duyarlı (%92), 2 suş dirençli (%8), klindamisine ise 14 suş duyarlı (%54), 10 suş orta düzey duyarlı (%38), 2 suş dirençli (%8) olarak tespit edilmiştir.

Elde edilen antibiyogram sonuçları **Tablo 3**'de gösterilmiştir.

Tablo 3: İzole ve identifiye edilen *G. vaginalis* suşlarının disk difüzyon test sonuçları (n=26)

Antimikrobik Madde	% Değerler		
	Duyarlı	Orta Duyarlı	Dirençli
Metronidazol	-	-	100
Tetrasiklin	77	8	15
Eritromisin	31	69	-
Amoksisilin + Klavulanik asit	62	23	15
Doksisisiklin	92	-	8
Kolistin	-	-	100
Klindamisin	54	38	8
Penisilin	-	-	100

TARTIŞMA

Bakteriyel vajinozis'li kadınlarda *G. vaginalis* sıklıkla çok sayıda bulunur ve bakteriyel vajinozis için belirleyici bir mikroorganizmadır (18). Son yıllarda anaerobik vajinozis ve diğer genital enfeksiyonlarda *G. vaginalis* artan sıklıkta bildirilmektedir. Araştırmacılar seçici besiyerlerinin geliştirilmesiyle *G. vaginalis* izolasyonunun arttığını düşünmektedir (10).

G. vaginalis, bakteriyel vajinitli kadınların yanı sıra sağlıklı kadınların da vajinal florasında bulunabilmektedir. Ancak, bu bakteri konak savunma sisteminin yetersiz kaldığı durumlarda oportünist patojen olarak ortaya çıkmakta ve enfeksiyonlara neden olabilmektedir (20). Yapılan araştırmalarda bakteriyel vajinozis prevalansının hastanın başvurduğu polikliniğe göre değiştiği bildirilmiştir (21, 22). Cinsel yoldan bulaşan hastalıklar polikliniğinde bakteriyel vajinozis prevalansının %33-64 arasında değiştiği gösterilmiştir (23).

Bakteriyel vajinozis hastalığında yerel antimikrobiyal ilaç seçimine bağlı olarak bakteriyel mikroflora ve antibiyotik duyarlılık oranları bölgesel

değişiklikler gösterebilmektedir. Farklı merkezler öncelikle kendi mikrobiyoloji laboratuvarlarının saptadığı kültür sonuçlarına dayanarak ampirik antibiyotik tedavisi önermektedirler. Bunun yanında birçok merkez de kültür yöntemine dahi başvurmadan geniş spektrumlu antibiyotik tedavilerini denemekte ve kısa süreli çözümler üretmektedirler. Bunun sonucunda yıllar içerisinde kullanılan antibiyotiklere karşı güçlü bir direnç oluşmaktadır. Bu durum hastalıkların teşhis ve tedavisinde bakteriyolojik kültürün ne denli önemli olduğunu göstermektedir.

Yapılan çalışmalarda, vajinal enfeksiyonlarda görülen en yaygın etkenler arasında farklı sonuçlar bildirilmiştir. Bu oranlar *G. vaginalis* için %8 ile %75 arasında değişiklikler göstermektedir (24). Çalışmamız sonuçlarında ise birçok araştırmaya (10, 14, 22, 25-28) paralel olarak %12 oranında *G. vaginalis* identifikasyonuna rastlanmıştır.

Bakteriyel vajinozis'li kadınlarda yapılan bir çalışmada 604 kadından toplanan sürüntü örneklerinde çalışmamız sonuçlarına benzer olarak 67 (%11) tanesinde *G. vaginalis* izole edilmiştir. İzole edilen suşlarda *G. vaginalis*'in metronidazol, klindamisin ve amoksisilin/klavulanik asite duyarlılıkları incelenmiş ve tüm suşlar klindamisin ve amoksisilin/klavulanik asite duyarlı iken, %68.7'sinin metronidazole karşı dirençli olduğu tespit edilmiştir (28). Tosun ve ark. Aile planlama merkezine başvuran 408 kadından %23 oranında (94/408) *G. vaginalis* izole etmişler ve izolatların metronidazole %70, klindamisine ise %53 dirençli olduğunu bildirmişlerdir (29). Bahsi geçen ilk çalışmada *G. vaginalis* izolasyon oranının çalışmamıza benzer bulunduğu, ikinci çalışmada ise daha yüksek oranda olduğu görülmektedir. Buradaki farkın ilk çalışmada rastgele örnekleme demografik açıdan çalışmamıza benzer şekilde yapıldığı, ikinci çalışmada ise Aile planlama merkezine başvuruda bulunan bireylerden örnekleme yapıldığı için olduğu düşünülmektedir.

Goldstein ve ark. yapmış oldukları antibiyotik duyarlılık çalışmasında izole edilen 108 *G. vaginalis* örneğinin %28'inin metronidazole, %44'ünün ise doksisisikline dirençli olduğunu

bildirmişler, tüm örnekler klindamisin ve ampisilin-sulbaktama duyarlı bulunmuştur (30). Benzer bir çalışmada Akhter ve ark. *G. vaginalis*'in Klindamisine (%90.5), metronidazole (%76.1), kloramfenikole (%71.4) ve eritromisine (%66.7) duyarlı olduğu bildirmişlerdir. Tekrarlayan 50 bakteriyel vajinozis hastasından 15 (%30) oranında *G. vaginalis* izole etmişler ve bu hastaların 5 (%33.3)'i metronidazole duyarlı, 10 (%66.7)'u dirençli bulunmuş, 15 hastanın tamamının ise klindamisine dirençli bulunduğu bildirilmiştir (31). Alves ve ark. *G. vaginalis*'in bakteriyel vajinozis hastalığında diğer bakteriler içinde en yüksek biyofilm oluşturma eğilimi olduğunu bildirmişlerdir. Çalışmada elde ettikleri izolatların metronidazol, tinidazol, klindamisine duyarlılıklarını değerlendirmişler, test edilen tüm bakterilerin çalışmamıza paralel bir şekilde metronidazole dirençli, %67'sini klindamisine duyarlı bulmuşlardır (32).

Kaur ve ark. yaptıkları denemede, ATCC 14018 kodlu *G. vaginalis* suşunun antibiyotiklere olan duyarlılıklarını incelemişler ve amoksisiline, azitromisine, eritromisine, metronidazole ve tinidazole karşı dirençli bulmuşlardır (33). Hussin ve ark. ise Irak'ta yaptıkları araştırmalarında 30 *G. vaginalis* hastane izolatını disk difüzyon yöntemi kullanarak izolatların tümünü ampisilin, gentamisin, kloksasilin, linkomisin, rifampisin, sefotaksim, eritromisin ve kloramfenikole karşı duyarlı, neomisin, kolistin, metronidazol ve nalidiksik asite karşı ise dirençli olarak rapor etmişlerdir. Streptomisin ve tetrasikline karşı %23.1 dirençli %76.9 duyarlı, ko-trimaksazole karşı %7.6 dirençli %92.3 duyarlı, penisilin-G'ye karşı %53.8 dirençli %46.1 duyarlı ve nitrofurantoin'e karşı ise %38.4 dirençli %61.6 duyarlılık saptamışlardır (34). Çalışmamız sonuçlarına göre metronidazol yönünden dirençliliğin tespiti bu iki araştırma ile uyumlu olup oldukça önem arz etmektedir. Kolistin ve terasiklin yönünden ise Irak'ta yapılan çalışma ile benzer sonuçlar izlenmektedir.

Yapılan bu araştırma ile özellikle klinik uygulamalarda en sık kullanılan metronidazole %100 direnç bulunması dikkat çekmektedir. Araştırma sonuçlarında doksisisiklin (%92) ve tetrasikline (%77) olan duyarlılık klinik uygulamalarda bu antibiyotiklerin tercih edilmesini gerekli kılmaktadır.

Sonuç olarak hem çalışmamızda hem de literatür bilgide görüldüğü üzere bakteride oluşan antibiyotik direnç ve duyarlılık değerlerindeki değişiklikler göz önüne alındığında, antibiyotiklerin yanlış nedenlerle veya doğru olmayan biçimde kullanılması, sonraki tedavilerde bakterilere karşı direnç gelişmesine neden olabilmektedir. Özellikle bakterinin yüksek biyofilm oluşturma yeteneği göz önüne alındığında tedavi stratejilerinin de buna göre düzenlenerek gözden geçirilmesi gerektiği önemli bir husustur. Bakteriyel vajinozis hastalığında kültür yön-temi ile *G. vaginalis*'in tespiti ve bu kültürden elde edilen antibiyogramlar sonucu uygun antibiyotik uygulanması ile hastalığın tedavisine önemli bir katkı sağlanacağı düşünülmektedir.

KAYNAKLAR

1. Verstraelen H, Swidsinski A. The biofilm in bacterial vaginosis: implications for epidemiology, diagnosis and treatment. *Current Opinion Infectious Diseases* 2013;26: 86-9.
2. Zarakolu IŞ. Cinsel yolla bulaşan infeksiyonlar. *Hacettepe Tıp Dergisi* 2006;37:21-34.
3. Barbone F, Austin H, Louv WC, Alexander WJ A. Follow-up study of methods of contraceptions, sexual activity and rates of trichomoniasis, candidiasis and bacterial vaginosis. *American Journal Obstetrics and Gynecology* 1990;163:510-4.
4. Balcı O, Çapar M. Vajinal enfeksiyonlar. *Türk J.Obstet Gynecol* 2005;2(5):14-20.
5. Baron ES, Finegold SM. *Baily and Scotts Diagnostic Microbiology*. 8th Ed., St Louis, the CV Mosby Company 1990:263-270.
6. Börekçi M, İngeç M, Aktaş O. Jinekolojik şikâyetleri olan hastalarda vajinal mikroflora üzerine bir araştırma. *Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi* 2003;35: 57-60.
7. Donders G, Vereecken A. Definition of a type of abnormal vaginal flora that is distinct from bacterial vaginosis: aerobic vaginitis. *British Journal Obstetrics Gynecology* 2002;109:34-43.
8. Mikamo H, Sato Y, Hayasaki Y, Hua YX, Tamaya T. Vaginal microflora in healthy women with Gardnerella vaginalis. *Journal of Infection and Chemotherapy* 2000;6(3):173-7.
9. Koneman EW, Allen SD, Janda WM Schreckenberger PC Winn WC. *Diagnostic microbiology* Lippincott, 1997:687-749.
10. Köksalan H, Esen N, Çağatay M, Tülek N, Mert A. Vajinal akıntı örneklerinden Gardnerella vaginalis'in izolasyonu. *Mikrobiyoloji Bülteni* 1993;27:191-5.
11. Kılıç E, Aslım B. Laktik asit bakterilerinin vajen florasındaki önemi ve probiyotik olarak kullanımı. *Orlab On-Line Mikrobiyoloji Dergisi* 2003;1(2):70-82.
12. Aroutcheva AA, Simoes JA, Behbakht K, Faro S. Gardnerella vaginalis isolated from patients with bacterial vaginosis and from patients with healthy vaginal ecosystems, *Clinical Infectious Diseases* 2001;33(7):1022-7.

- 13.** Can K, Güralp O, Gürleyen H, Çepni İ, Polat E. Evaluation of etiologic agents in bacterial vaginosis by molecular methods. *Basic Clinical Sciences* 2013;2:154-160.
- 14.** Çelik A, Atılğan R, Aygün HB ve ark. Serviko-Vajinal pap smear taramasında *Trichomonas vaginalis*, *Candida* ve *Gardnerella vaginalis* sıklığının yaşa göre değerlendirilmesi. *Fırat Tıp Dergisi* 2013;18(1):44-7.
- 15.** Akılcı İlaç Kullanımı. Erişim Adresi: http://www.akilciilac.gov.tr/?page_id=1068&lang=tr_TR Erişim Tarihi: 10.07.2015.
- 16.** Kırkan Ş, Kaya O, Odabaşı AR. Kadınlarda vaginal akıntı örneklerinden *Gardnerella vaginalis*, *Candida albicans* ve diğer bakterilerin izolasyonu. *Veteriner Hekimleri Mikrobiyoloji Dergisi Elektronik Versiyonu* 2002; 2(2): 23-30.
- 17.** Greenwood JR, Pickett MJ. Salient features of *Haemophilus vaginalis*. *Journal Clinical Microbiology* 1979;200-4.
- 18.** Bilgehan, H. Klinik Mikrobiyolojik Tanı. Fakülteler Kitapevi 1995: 2. Basım.
- 19.** Watts DH, Krohn MA, Hillier SL, Eschanbach DA. Bacterial vaginosis as a risk factor for postcesarean endometritis. *American Journal Obstetrics and Gynecology* 1990;75: 52-8.
- 20.** Demirezen S. Bacterial vajinitis: general overview. *Mikrobiyoloji Bülteni* 2003;37:99-104.
- 21.** Bump RC. and Buesching WJ. Bacterial vaginosis in virginal and sexually active adolescent females: evidence against exclusive sexual transmission. *American Journal Obstetrics and Gynecology* 1988;158:935-9.
- 22.** Duran N, Çulha G, Çetin M, Zeteroğlu Ş, Güngören A, Hakverdi AU. Genital enfeksiyon şüphesi olan adölesan ve yetişkin kadınlarda enfeksiyon etkenleri. *Tıp Araştırmaları Dergisi* 2005;3(2):13-9.
- 23.** Erdem H, Çetin M, Timuroğlu T, Çetin A, Yanar O, Pasha A. Identification of yeasts in public hospital primary care patients with or without clinical vajinitis. *Aust NZJ Obset Gynaecology* 2003;43(4):312-6.
- 24.** Lippman AS, Jones HE, Luppi CG, Pinho AA, Veras MAMS, Van de Wijgert JHHM. Home-based self-sampling and selftesting for sexually transmitted infections: acceptable and feasible alternatives to provider-based screening in low-income women in São Paulo, Brazil. *Sexually Transmitted Diseases* 2007;34:421-8.
- 25.** Riviera LR, Trenado MQ, Valdez AC, Gonzalez CJ. Prevalencia de vajinitis y vaginosis bacteriana: asociación con manifestaciones clínicas, de laboratorio y tratamiento. *Ginecy Obst Mex* 1996;64:26-35.
- 26.** Adad SJ, de Lima RV, Sawan ZT. Frequency of *Trichomonas vaginalis*, *Candida sp* and *Gardnerella vaginalis* in cervical-vaginal smears in four different decades. *Sao Paulo Medical Journal* 2001;119:200-5.
- 27.** Saniç A, Pekbay A, Yanık A, Çaylı R. Vajinal akıntısı bulunan hastalarda *Gardenella vaginalis* sıklığı. *O.M.Ü Tıp Dergisi* 1998;15(1):32-6.
- 28.** Tomusiak A, Strus M, Heczko PB. Antibiotic resistance of *Gardnerella vaginalis* isolated from cases of bacterial vaginosis. *Ginekol Pol Dec* 2011;82:900-4.
- 29.** Tosun I, Karaoğlu AS, Ciftçi H ve ark. Biotypes and antibiotic resistance patterns of *Gardnerella vaginalis* strains isolated from healthy women and women with bacterial vaginosis. *Mikrobiyol Bülteni* 2007;41(1):21-7.
- 30.** Goldstein EJC, Citron DM, Merriam CV, Warren YA, Tyrrell KL, Fernandez HT. In vitro activities of Garenoxacin (BMS 284756) against 108 clinical isolates of *Gardnerella vaginalis*. *Antimicrobial Agents And Chemotherapy* 2002;46(12):3995-6.
- 31.** Akhter S, Sattar H, Miah RA ve ark. Isolation, identification and susceptibility pattern of *Gardnerella vaginalis* in bacterial vaginosis. *Bangladesh Journal of Medical Microbiology* 2011;5(1): 8-11.
- 32.** Alves P, Castro J, Sousa C, Cereija TB, Cerca N. *Gardnerella vaginalis* outcompetes 29 other bacterial species isolated from bacterial vaginosis patients in an in vitro biofilm formation model. *Journal of Infectious Diseases Advance Access published*. March 4. 2014.
- 33.** Kaur B, Balgır PP, Mittu B, Singh H, Kumar B, Garg N. Comparasion. *Asian Journal of pharmaceutical and clinical research*. *Academic Sciences* 2012;5(3):179-181.
- 34.** Hussin SS, Al-Nuzal SMD, Jabbar RA. The susceptibilities of *Gardnerella vaginalis* isolates from Iraqi hospitals towards various antibiotics and new mixed ligand complexes of 5,5-diphenyl-imidazolidine-2,4-dione with transition metals(II). *Al- Mustansiriyah Journal of Science* 2013;24(2):39-54.

OLGU YAZISI / CASE REPORT

SPORADİK HİPOPOTASEMİK PERİYODİK PARALİZİ: OLGU SUNUMU

SPORADIC HYPOCALEMIC PERIODIC PARALYSIS: CASE REPORT

Aslı Ece ÇİLLİLER, Serpil KARAOĞLU, Hayat GÜVEN, Selim Selçuk ÇOMOĞLU

Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nöroloji Kliniği

ÖZ

Periyodik paralizi nadir görülen, tekrarlayan kas gücü kaybı atakları ile karakterize herediter bir hastalıktır. Ataklar sırasında hipokalemi, hiperkalemi veya normokalemi saptanabilir. Ataklar genellikle stres, soğuk hava, enfeksiyon, aşırı egzersiz, karbonhidrattan zengin beslenme gibi tetikleyici faktörler sonrasında ortaya çıkar. En sık görülen tipi olan ailesel hipopotasemik periyodik paralizi otozomal dominant geçişli olup, iskelet kası voltaj bağımlı kalsiyum kanallarında bulunan dihidropiridin reseptörlerindeki mutasyon sonucu ortaya çıkar. Hastalık nadiren sporadik olarak da görülebilir. Bu yazıda tekrarlayan kas gücü kaybı atakları olan, aile öyküsünün eşlik etmediği, 17 yaşında bir erkek hasta sunulmaktadır.

ANAHTAR KELİMELEER: Hipokalemi; periyodik paralizi; sporadik.

ABSTRACT

Periodic paralysis is a hereditary disorder which is characterized by recurrent muscle weakness. Hypocalcemia, hypercalcemia or normocalcemia may be observed during the attacks. The attacks are usually precipitated by stress, cold, infection, excessive exercise and high carbohydrate food consumption. Familial hypocalcemic periodic paralysis is an autosomal dominant disorder and it occurs due to mutations in the dihydropyridin receptors of skeletal muscle voltage dependent calcium channels. The disease can also occur sporadically. In this paper we present a 17-year-old male patient who had recurrent muscle weakness attacks without a family history.

KEYWORDS: Hypokalemia; periodic paralysis; sporadic.

Geliş Tarihi / Received: 06.05.2014

Kabul Tarihi / Accepted: 20.05.2014

Yazışma Adresi / Correspondence: Dr.Aslı Ece ÇİLLİLER

Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nöroloji Kliniği, Ankara
asliacetemel@yahoo.co.uk

GİRİŞ

Periyodik paralizi nadir görülen tekrarlayan kas güçsüzlüğü atakları ile seyreden bir hastalıktır. Hipokalemik, hiperkalemik ve normokalemik olmak üzere 3 formu vardır (1- 3). Hipopotasemik periyodik paralizi (HPP)'nin en sık sebebi otozomal dominant bir iskelet kası hastalığı olan ve daha çok batılı ülkelerde görülen ailesel periyodik paralizidir (APP). HPP'nin diğer sebepleri arasında sayılan tirotoksik periyodik paralizi (TPP) ve sporadik hipopotasemik periyodik paralizi (SPP) ise Asya'lılarda sık görülür (4). Türkiye'de bildirilen vakalar arasında sıklığı en fazla olan ise tirotoksik periyodik paralizidir (TPP) (5). HPP'nin diğer sekonder nedenleri ise; primer hiperaldosteronizm, Fankoni sendromu, medüller sünger böbrek, baryum zehirlenmesi ve çöliak hastalığıdır (1, 5).

SPP'li olguların klinik bulguları APP ile benzerdir. Güçsüzlük atakları iki formda da 1. veya 2. dekatta başlar. Atakların sıklığı 15-30 yaş arasında artış gösterirken sonraki dönemlerde yaş ilerledikçe azalır. Hastalık epizodik olarak ortaya çıkan kas güçsüzlüğü ile karakterizedir (4). Atak döneminde ekstrasellüler sıvıdaki hipokalemi, temel biyokimyasal anormalliktir. Bununla birlikte vücut total potasyum deposu normal düzeydedir. Hipokalemik periyodik paralizin klinik özellikleri ve özgün tanı kriterleri bu temel özelliklere dayanmaktadır. Sıklıkla otozomal dominant geçiş gösteren hastalıkta nadir olarak sporadik vakalar da bildirilmiştir.

Bu yazıda da nadir olarak görülen sporadik hipopotasemik periyodik paralizili bir olgu sunulmuştur.

OLGU SUNUMU

On yedi yaşında erkek hasta, yaklaşık 14 yıldır, aralıklarla gelen ve hafiften şiddetliye kadar farklı derecelerde olabilen kas güçsüzlüğü ataklarıyla başvurdu. Bu ataklar sırasında hastada sıklıkla tüm ekstremitelerde güçsüzlük geliyordu. Haftada 1-2 kez olan güçsüzlüğünün yaklaşık 6-8 saat sürüp kendiliğinden düzeldiğini ifade ediyordu. Özgeçmişinde ve soygeçmişinde özellik yoktu. Fizik muayenede, TA: 110/70 mmHg, nabız 68/dk ritmik idi. Diğer sistem muayeneleri normaldi. Nörolojik muayenede

patolojik bulgu saptanmadı. Ataklar sırasında yapılan nörolojik muayenesinde; proksimal kas gruplarında belirgin olmak üzere dört ekstremitede 3/5 kuvvetinde kas gücü tespit edildi. Derin tendon refleksleri alınmadı. Atak esnasında laboratuvar incelemesinde glukoz, sodyum, kalsiyum, klor, magnezyum düzeyleri normal iken, serum K⁺'u düşük (2.6 mEq/L) ve elektrokardiyografisinde ST-depresyonu ile U dalgası tespit edildi. İdrar pH ve dansitesi normaldi. Elektromyografisinde (EMG) myopati lehine bulgu izlenmeyen hastanın tiroid fonksiyon testlerinde anormallik yoktu. Aile öyküsünün olmaması, klinik tablonun ataklar halinde seyretmesi ve ilave başka bulgularının olmaması nedeniyle hastada sporadik hipopotasemik periyodik paralizi düşünüldü ve genetik analiz planlandı. Hastaya koruyucu tedavi olarak asetozolamid 250 mg 2x1 başlandı. Tedavi başlamasının 7. gününde yeni atağı olmayan hasta önerilerle taburcu edildi.

TARTIŞMA

Ailesel hipopotasemik periyodik paralizi, iskelet kasının T- tübüllerindeki dihidropiridin duyarlı L- tipi kalsiyum kanallarının α 1-subunitini kodlayan gendeki mutasyon sonucu gelişen bir iyon kanalı hastalığıdır (6). Hastalık çoğunlukla otozomal dominant kalıtım göstermekle birlikte nadiren sporadik olarak da görüldüğü bildirilmiştir. Hastalık 1/100.000 oranında görülmektedir (6, 7). Erkeklerde kadınlardan 3-4 kat fazla görülür ve erkeklerde hastalık daha şiddetli seyreder (6, 7). Hastalarda en önemli bulgu; simetrik olarak ortaya çıkan proksimal kaslarda daha belirgin olan güçsüzlüktür (7). Atipik vakalarda asimetric tutulum da görülebilir hatta sadece bir kol veya bacak da etkilenebilir (6). Faringeal kaslar, göz ve solunum kasları nadiren etkilenebilir ve özellikle solunum kaslarının tutulumu varlığında ölümle sonuçlanabilir (3, 6). Bizim olgumuz da erkek cinsiyet olması, kas tutulumunun simetrik ve proksimal ağırlıklı olması sebebiyle literatürle uyumlu oldu.

APP; çoğunlukla, iskelet kasının dihidropiridin reseptörü olarak da bilinen kalsiyum kanalı α 1-subunitinin kodlandığı ve 1q31-32 numaralı kromozomda yerleşik CACNA1S geni mutasyonlarına; daha nadir olarak ise sodyum kanal

geni mutasyonlarına (SCN4A) bağlıdır (4). HPP taşıyıcılarının %70-80'inde CACNA1S mutasyonu (tip1) saptanırken , %10'unda SCN4A mutasyonu (tip 2) görülür (8, 9). Patogenezde kas fibrillerinin uyarılabilirliği azalmıştır. Günümüze kadar bildirilmiş olan CACNA1S mutasyonlarından başlıcaları missens R528H, R1239 ve R1239G'dir. Yapılan çalışmalarda SPP'de ise her üç mutasyon da tespit edilmiştir (4).

Hastalar ataklar sırasında tipik olarak sabah güçsüzlük veya bacaklarında ağırlık hissi ile uyanır (3). Güçsüzlük ilerledikçe, güçsüzlükle orantılı olarak kasların uyarılabilirliği azalır ve derin tendon refleksleri hipoaktif hale gelir (3, 6). Özellikle ağır egzersiz sonrası uykudan uyanma döneminde atak görülme olasılığı yüksektir. Ataklar genellikle birkaç saatle sınırlıdır. Nadiren birkaç güne kadar da uzayabilir. Atak sonlanınca kas gücü normale döner (3, 6). Ancak sık yineleyen ataklar sonrasında kalıcı güçsüzlük te görülebilir (10). Hastalık ilerledikçe atak sıklığında ve şiddetinde artış ortaya çıkabilir (7). Alkol alımı, fiziksel ve emosyonel stres, soğuk hava, karbonhidratlı ve tuzlu gıda alımı, subkutan insülin enjeksiyonu, enfeksiyonlar, travma, cerrahi girişim atakların tetiklenmesine sebep olabilir (7, 10, 11). HPP atakları genellikle geceleri veya sabaha karşı gözlenir. Bunun sebebi, potasyumun diürenal ritim göstermesi ve geceleri kas dokusuna potasyum girişinin daha yoğun olmasıdır (3). Bizim olgumuzda da ataklar sıklıkla geceleri ortaya çıkıyordu.

HPP'de tedaviye başlamadan önce hipokalemi tanısı klinik ve laboratuvar bulgularıyla doğrulanmalıdır. Akut epizotlarda 60-120 mEq KCL oral yoldan uygulanır. 15-20 dakikada kas gücü yerine gelmelidir. Eğer iyileşme görülmez ise 60 mEq daha verilmelidir (1, 3). Aşırı K⁺ uygulamaları tedavi sonrası K⁺ hücre dışına çıkmasıyla hiperpotasemiye neden olabilir (3). Bu açıdan dikkatli olunmalıdır. Hipokalemik epizotları önlemek için K⁺ tutucu diüretikler, düşük karbonhidratlı diyet ve karbonik anhidraz inhibitörleri verilebilir (3, 10).

Bizim olgumuzda aile öyküsü olmadığı ve sekonder bir neden saptanmadığı için HPP'nin daha nadir görülen bir tipi olan sporadik formu düşünüldü. Genetik incelemesi planlandı. Kla-

sik olarak otozomal dominant geçişli bu hastalığın nadir olarak sporadik de olabileceği akılda tutulmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Keskin K, Şar F, Toraman Y, Gökçek İ, Kazancıoğlu Z, Sağlam Z. Tirotoksik periyodik paralizi: olgu sunumu. Haseki Tıp Bülteni 2005;43(3):197-200
2. George AL. Leaky channels make weak muscles. J Clin Invest 2012;122(12):4333-6.
3. Sakallıoğlu O, Gök F, Aydın Hİ, Kalman S, Vurucu S. Hipokalemik periyodik paralizili bir Türk hastada voltaj bağımlı kalsiyum kanal mutasyonu, R1239. Bakırköy Tıp Dergisi 2009;5(3):120-2.
4. Ahlawat SK, Sachdev A. Hypokalemic paralysis. Postgrad Med J 1999;75(882):193-7.
5. Korkut S, Kandış H, Güneş H, Esin K. Ailesel hipokalemik periyodik paralizi. Düzce Tıp Dergisi 2010;12(3):62-4.
6. Koç F, Bozdemir H, Sarıca Y. Familial periyodik paralizili bir aile. Gülhane Tıp Dergisi 2003;45(4):379-82.
7. Dikici S, Kocaman G, Şen Ş, Ercan N. Periyodik paralizi. Düzce Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Dergisi 2011;1(1):21-3.
8. Qing KE, Benyan LUO. Gender differences in penetrance and phenotype in hypokalemic periodic paralysis. Muscle Nerve 2013;47(1):41-5.
9. Park YH, Kim JB. An atypical phenotype of hypokalemic paralysis caused by a mutation in the sodium channel gene SCN4A. Korean J Pediatr 2010;53(10):909-12.
10. Koç F. Hipokalemik perodik paralizili 13 olgunun analizi. Türkiye Acil Tıp Dergisi 2008;8(1):1-5.
11. Kim H, Hwang H, Cheong HI, Park HW. Hypokalemic periodic paralysis; two different genes responsible for similar clinical manifestations. Korean J Pediatr 2011;54(11):473-6.

OLGU YAZISI / CASE REPORT

TERRA-FİRMA FORME DERMATOZU OLGUSU

A CASE OF TERRA FIRMA-FORME DERMATOSIS

Savaş ÖZTÜRK¹, İlkay CAN²

¹SBÜ Elazığ Eğitim ve Araştırma Hastanesi Dermatoloji Kliniği

²Artvin Hopa Devlet Hastanesi Dermatoloji Kliniği

ÖZ

Terra firma-forme dermatozu (TFFD), kir benzeri kahverengi, kadifemsi, hiperpigmente plaklarla karakterize, asemptomatik ve idiopatik bir keratinizasyon bozukluğudur. Hastalığın nedeni tam olarak bilinmemesine rağmen tanı ve tedavisi kolaydır. Bu dermatozun gelişimi hijyen ile ilişkisizdir. Bu hastalık çocuklarda erişkinlerden daha fazla görülmektedir. Lezyonlar en sık boyun bölgesinde görülmekle birlikte vücudun herhangi bir bölgesinde olabilir. Hastalığın en önemli özelliği lezyonların su-sabunla giderilemezken alkolle kolayca silinebilmesidir. İlk tarif edilmesinin üzerinden 27 yıl geçmesine rağmen klinikte çok yaygın olmadığı düşünülür ve bu durumla ilgili çok az sayıda yayın bulunmaktadır. Bu yazıda klinik olarak terra firma-forme dermatoz tanısı konulan 16 yaşındaki çocuk hasta güncel literatür bilgileriyle sunulmuştur.

ANAHTAR KELİMELELER: Terra firma-forme, dermatoz, çocuk olgu,

ABSTRACT

Terra firma-forme dermatosis (TFFD), which is characterized by dirt like brown, velvetiform, hyperpigmented plaques, is an asymptomatic and idiopathic keratinization disorder. The cause is not exactly known, but the treatment and diagnosis is easy. Development of this dermatosis is not associated with hygiene. This disease is more common seen in children than in adults. Lesions are most commonly seen in the neck region, but can be any part of the body. The most important feature of the disease is that the lesions cannot be removed by washing with soap and water, while they can easily be removed with gentle alcohol swabbing. Although Terra firma-forme dermatosis was first described more than 27 years ago and is thought to be not uncommon in clinical practice and there are few publications about this condition. In this article, we presented the case of a 16 years old child patient clinically diagnosed with terra firma-forme dermatosis in the light of current literature.

KEYWORDS: Terra firma-forme, dermatosis, pediatric case

Geliş Tarihi / Received: 15.10.2014

Kabul Tarihi / Accepted: 03.12.2014

Yazışma Adresi / Correspondence: Dr. Savaş ÖZTÜRK

SBÜ Elazığ Eğitim ve Araştırma Hastanesi Dermatoloji Kliniği ELAZIĞ/TÜRKİYE
drsozturk@gmail.com

GİRİŞ

Terra Firma-Forme Dermatoz (TFFD) deride kir benzeri renk değişikliğine yol açan etiyolojisi halen net olmayan bir dermatozdur (1). Çocuk olguların sayısı erişkinlere göre oldukça fazla olmakla birlikte erişkin hastalarda da hastalık görülebilmektedir. TFFD tanısı alan hastalarda herhangi bir hijyen bozukluğu bulunmamaktadır. Lezyonlar daha çok boyuna lokalizedir. Bununla birlikte gövde, ekstremiteler ve saçlı deri gibi başka bölgelere de yerleşebilirler (1, 2). Derideki renk değişikliği su ve sabun uygulaması ile kaybolmayan nitelikte olup izopropil alkol veya etil alkol ile ovularak ortadan kaldırılabilmektedir (1, 3, 4). Bu dermatoz her ne kadar ciddi bir sağlık sorununa yol açmamakta ise de kozmetik olarak ciddi kaygıya neden olabilmektedir (1, 4). Bu yazıda Terra Firma-Forme dermatozlu 16 yaşında bir kız çocuğu olgu hastalığa dikkat çekmek için sunulmuştur.

OLGU SUNUMU

Boyun ön yüzdeki lekeler nedeniyle polikliniğimize başvuran 16 yaşındaki kız çocuğu değerlendirildi. Ailesi ve kendisi görünüm dışında herhangi bir yakınmaya yol açmayan kire benzeyen bu lekelerin bir yıldır mevcut olduğu ve sabun ile keselenerek yıkamaya rağmen kaybolmadığını belirtti. Daha önce başvurduğu bir merkezde hastaya bunun bir doğumsal Nevüs olabileceği söylenmiş ve yapılan rutin biyokimyasal tetkiklerinin normal sınırlarda olduğu görülmüştür. Dermatolojik muayenesinde boyun ön kısmında sınırları belirgin, kiri andıran, kısmen retiküler, kahverengi-siyah hiperpigmente plaklar izlendi (**Resim 1**). Bu klinik bulgularla Terra



Resim 1: Boyun ön kısmında sınırları belirgin, kiri andıran, kısmen retiküler, kahverengi-siyah hiperpigmente plaklar

Firma-Forme dermatozundan şüphelenilen olgumuzun lezyonları %70 izopropil alkol ile muamele sonrası kayboldu (**Resim 2**) ve böylelikle tanımız doğrulandı. Lezyonlar 6 aylık takip süresinde yinelemedi.



Resim 2: %70'lik izopropil alkol ile muamele sonrası lezyonların tamamen kaybolması

TARTIŞMA

TFFD ilk kez 1987 yılında Duncan tarafından "Duncan'ın kirli dermatozu" olarak tanımlanmıştır (5). Etiyolojisi tamamen aydınlatılmayan hastalığın yetersiz hijyen ile ilgisi olmadığı bilinmektedir. Literatürde bildirilen olguların sayısı oldukça azdır (1,2). Klinik görünüm olarak akantozis nigrikans, konflue retiküle, papillomatosis, dermatitis neglecta, nörodermatit tinea versikolor gibi birçok pigmentasyon artışı ile giden dermatolojik hastalıkla karışabildiğinden sıklığının gerçekte daha fazla olduğuna dair görüşler vardır (1, 2, 6). Ayırıcı tanıda düşünülen hastalıklardan uzaklaşmak ve hastalığın tanısını koyabilmek için invaziv yöntemlere başvurmadan önce %70'lik izopropil alkol veya etil alkol ile muamele etmek suretiyle lezyonların kaybolduğunu görmek yeterlidir (2, 3, 6). Kozmetik problem oluşturan bu hastalığa, biyopsi alımı sırasında alkol kullanılırsa tesadüfen tanı konulabilmektedir (4). Biz de olgumuzun lezyonlarına uygulamış olduğumuz %70'lik izopropil alkol uygulaması sonrası tüm lezyonların kaybolduğunu görerek tanımızı doğruladık (**Resim 1,2**).

Litaratürde konuyla ilgili çok fazla vaka tariflenmesine rağmen bildirilenden hada fazla sayıda hasta olduğu tahmin edilmektedir. Etiyolojik olarak ailesel geçiş, genetik yatkınlık, güneşe maruziyet, gecikmiş veya eksik keratinizasyon bozukluğu gibi birçok etken öne sürülmekle beraber kesin kanıtlar yoktur (3, 4, 7). TFFD te-davisiz bırakıldığında daha da belirginleşerek devam etmekte, ayırıcı tanıda yer alan pigmen-tasyon bozuklukların ayırıcı tanısı için gereksiz tetkikler yapılabilmektedir (1, 8).

Daha çok çocuklarda görülebilmesi, sistemik belirtilere yol açmaması ve tanı ve tedavisi kolay bir hastalık olması nedeni ile TFFD'u pigmente lezyonların ayırıcı tanısında dermatologların ve pediatristlerin daima akılda tutmalarında fayda olacaktır.

Bu makalemizde bilgilendirilmiş onam formu alınmıştır ve herhangi bir kurum veya kuruluş-tan finansal destek alınmamıştır.

KAYNAKLAR

1. Berk DR. Terra firma-forme dermatosis: A retrospective review of 31 cases. *Pediatr Dermatol* 2012;29(3):297-300.
2. Browning J, Rosen T. Terra firma-forme dermatosis revisited. *Dermatol Online J* 2005;11:15.
3. Pavlovic MD, Dragos V, Potocnik M, Adamic M. Terra firma-forme dermatosis in a child. *Acta Dermatovenerol Alp Panonica Adriat* 2008;17(1):41-2.
4. Sezgin AÖ, Türk BG, Yaman B, Dereli T. Terra firma-form dermatozu. *Türkderm* 2013; 47: 187-9
5. Duncan WC, Tschen JA, Knox JM. Terra firma-forme dermatosis. *Arch Dermatol* 1987;123(5):567-9.
6. Guarneri C, Guarneri F, Cannavò SP. Terra firma-forme dermatosis. *Int J Dermatol* 2008;47(5):482-4.
7. Berk DR, Bruckner AL: Terra firma-forme dermatosis in a 4-month-old girl. *Pediatr Dermatol*. 2011;28:79-81.
8. Oztürk F, Kocabaş E, Ertan P, Ermertcan AT: Terra firma-forme dermatosis. *Cutan Ocul Toxicol* 2010;29:303-5.

OLGU YAZISI / CASE REPORT

GRANÜLOMATÖZ GASTRİT/ OLGU SUNUMU

GRANULOMATOUS GASTRITIS/ CASE REPORT

Ayşe Nur DEĞER¹, Lale ATAY², Hüseyin ÜSTÜN³

¹Dumlupınar Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji AD.

²Üsküdar Devlet Hastanesi Patoloji Bölümü

³Kafkas Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji AD.

ÖZ

Granülomatöz gastrit nadir görülen bir klinikopatolojik antitedir. Etiyolojik faktörler çok çeşitlidir. Crohn hastalığı granülomatöz gastritin en sık sebebidir. Gastrik tüberküloz, abdominal tüberkülozun nadir bir formudur. Ancak endemik bölgelerde gastrik tüberküloz granülomatöz gastritin ayırıcı tanısında akla gelmelidir. Kesin tanı morfolojik bulgular, klinik ve laboratuvar bulguları değerlendirilerek konur. Ancak bütün bu multidisipliner yaklaşıma rağmen kesin tanı verilemeyebilir. 38 yaşında kadın hastada granülomatöz gastrit olgusunu sunduk. Histomorfolojik görünümü ve klinik bulguları ile primer tüberküloz gastrit yönünden şüpheli olarak değerlendirilen olgu antitüberküloz tedavi sonrası düzelmıştır. Biz bu olguyu nadir bir antite olarak sunmayı, bu olgu ile birlikte granülomatöz gastrit etiyolojisi ve histomorfolojisini gözden geçirmeyi uygun gördük.

ANAHTAR KELİMELEER: Granülomatöz Gastrit, Mide, Ekstrapulmoner Tüberküloz

ABSTRACT

Granulomatous gastritis is an uncommon clinicopathologic entity. Etiologic factors are extremely various. Crohn's disease is the most common cause of granulomatous gastritis. Gastric tuberculosis is a rare form of abdominal tuberculosis. However, gastric tuberculosis should be considered in the differential diagnosis of granulomatous gastritis in endemic areas. Final diagnosis is reached by the evaluation of clinic, morphologic and laboratory findings. However, despite all this multidisciplinary approach definite diagnosis may not given. We present the cases of granulomatous gastritis in 38 year old female. Histomorphological appearance and clinical findings of patient considered as primary tuberculosis gastritis and patient's clinical and endoscopic finding improved after antituberculosis treatment. We considered this case as an uncommon entity and also found it suitable to review granulomatous gastritis etiology and histomorphology with the presentation of the case.

KEYWORDS: Granulomatous Gastritis, Stomach, Extrapulmonary Tuberculosis

Geliş Tarihi / Received: 08.12.2014

Kabul Tarihi / Accepted: 16.01.2015

Yazışma Adresi / Correspondence: Yrd.Doç.Dr. Ayşe Nur DEĞER
Dumlupınar Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji AD, Kütahya
ayhade@yahoo.com

GİRİŞ

Granülatöz gastrit tanısı alan olgularda, Crohn hastalığı en sık sebep olmakla birlikte, tüberküloz, sifiliz, fungal etkenler, yabancı cisim granülomları, sarkoidoz, maligniteye bağlı granülomlar diğer etiyolojik faktörlerdir (1, 2). Bu hastalık gruplarından birine dahil edilemeyen granülatöz gastrit "izole granülatöz gastrit" olarak tanımlanır (1-4). Morfolojik görünüm her zaman kesin tanı koydurmaz. Granülatöz gastrit tanısı alan olgularda, etiyolojiyi belirlemek için hastaların klinik ve laboratuvar bulguları birlikte değerlendirilmelidir (1).

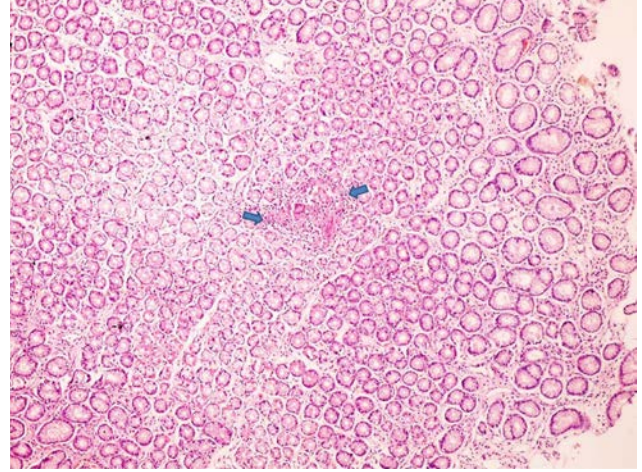
OLGU SUNUMU

38 yaşındaki kadın hasta, yaklaşık 3 ay önce başlayan, bıçak saplanır tarzda epigastrik ağrı ve kilo kaybı nedeni ile kliniğe başvurdu. Ağrı epigastrik bölgeye lokalize olup, yayılımı yoktu. Yapılan fiziki muayenede epigastrik bölgede hassasiyet gözlemlendi. Laboratuvar incelemesinde ise hastada hafif derecede anemi ve sedimentasyon yüksekliği tespit edildi (Hb %10.3 gr, Htc %31.9, lökosit 4800, sedimentasyon 38mm/saat). Hastada tümör markerleri (CEA, Ca 19-9, CA 125) negatifti.

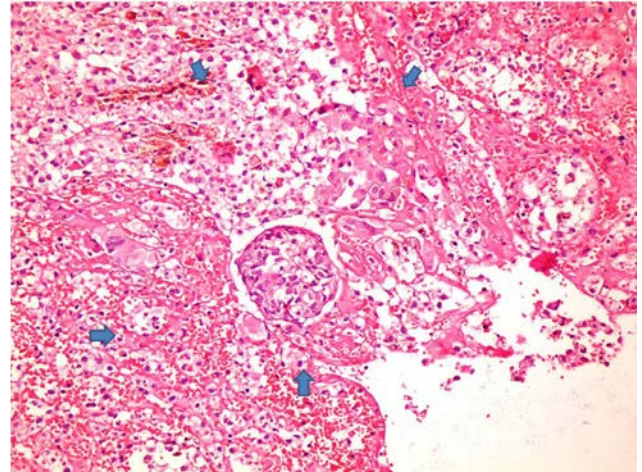
Hastaya yapılan üst abdominal Bilgisayarlı Tomografide mide korpusunda ve antrumunda yer yer lobule ve düzensiz konturlu duvar kalınlaşmaları gözlemlendi. Küçük kurvatur komşuluğunda 2 cm çapında nodüler alan (LAP ?) ve paragastrik daha küçük boyutta nodüller (multipl lenf nodları ?) rapor edildi.

Hastaya endoskopi planlandı. Endoskopik tetkik öncesinde hastadan aydınlatılmış onam formu alındı. Endoskopik tetkikte mide antrum mukozasında büyük krevatur ve küçük kurvatur mukozasında düzleşme ile birlikte fokal nodularite ve fokal ülserasyonlar izlendi. Kolonoskopide ise ince ve kalın bağırsak mukozasında patoloji görülmedi. Mide mukozasında nodularite ve ülserasyon görülen alanlardan biopsi alındı. Ortalama 0.3x0.2x0.2 cm boyutlarında ve toplam 8 adet mukozal doku parçası, incelenmek üzere patoloji laboratuvarına gönderildi. Bu örneklerden hazırlanan parafin bloklardan kesit alındı. Kesitlere Hemotoksilen-Eozin boyası uygulanıp, ışık mikroskopisinde incelendi.

Kesitlerde mideye ait prizmatik yüzey epitelinde fokal ülserasyon, epitel altında lamina propriada yer yer gland epitellerini de atake eden granülatöz iltihabi hücre infiltrasyonu görüldü. Granulomların merkezinde kazeifikasyon nekrozu tespit edildi (**Şekil 1-2**). Granülom yapıları ortada kazeifikasyon nekrozu ve perife-

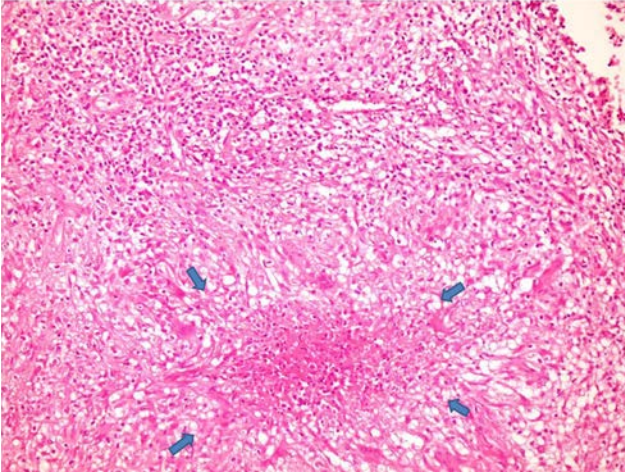


Şekil 1: Mide endoskopik biopsi örneğinde lamina propriada granülatöz inflamasyon H&EX40

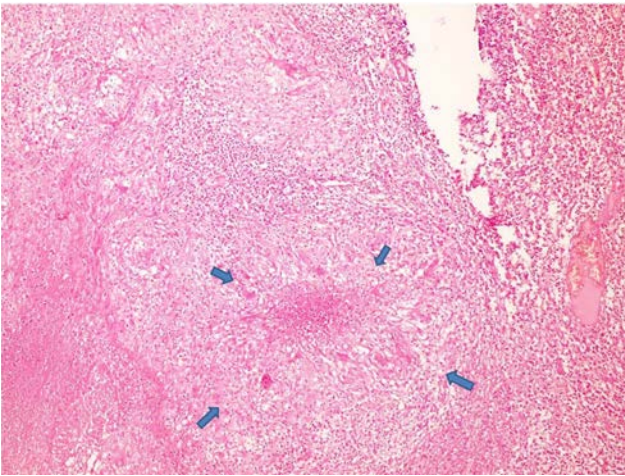


Şekil 2: Dejenere, Stromada multinukleer dev hücreler, epiteloit histiositleri içeren granulom yapısı H&E X100

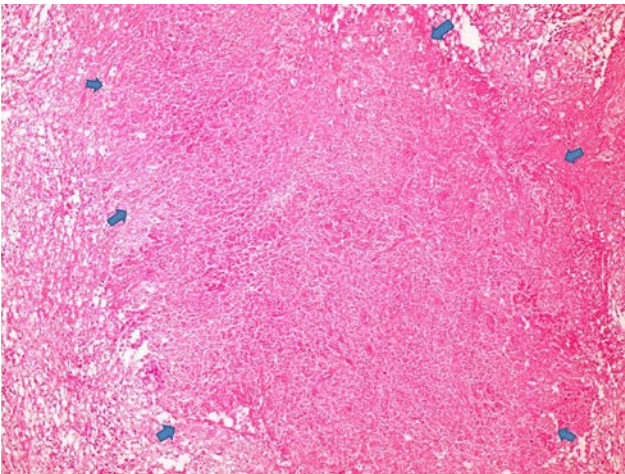
rinde Langhans tipi multinukleer dev hücreler ile epiteloit histiositlerden oluşuyordu (**Şekil 3-4-5**). Kesitlerde granülatöz iltihaba sebep olabilecek polarize ışıkta ışığı çift kırıcı yabancı cisim yapısı ve fungal elemanlar görülmedi. Modifiye giemza ile yapılan histokimyasal tetkikte helicobacter pylori izlenmedi. Olguya bu haliyle "Granülatöz gastrit" tanısı kondu. Kliniğe ise olgunun öncelikle tüberküloz yönünden araştırılması önerildi. Hastanın bunun üzerine çekilen akciğer grafisinde geçirilmiş ya da aktif tüberküloz infeksiyonunu düşündürecek bir patoloji görülmedi (**Şekil 6**).



Şekil 3: Nekroz alanı çevresinde lenfosit, histiosit, dev hücreler izleniyor. H&E X200

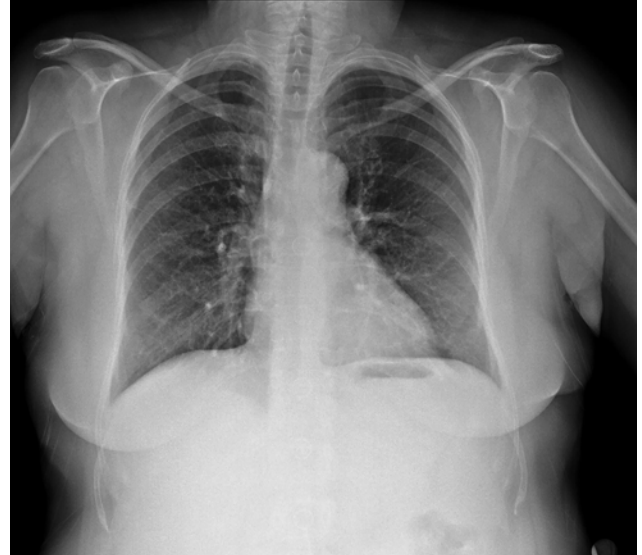


Şekil 4: Yüzey epitelinde ülserasyon, stromada kazeifikasyon nekrozu etrafında histiositler ve dev hücreler izleniyor. H&EX200



Şekil 5: Geniş nekroz alanı çevresinde iltihabi hücreler izleniyor H&E X400

Hastanın PPD testi negatif çıktı. Hastada kilo kaybı, hafif anemi, hafif sedimentasyon yüksekliği gibi nonspesifik klinik bulgulara rağmen,



Şekil 6: PA AC grafisi

biyopsilerin histopatolojik incelemesinde özellikle tüberkülozda sık görülen kazeifiye granülomların görülmesi nedeniyle, olguya antitüberküloz tedavi başlandı. 6 aylık antitüberküloz tedavi sonrası hastanın semptomları düzeldi.

Endoskopik tetkikte mide mukozasında nodularite ve ülserasyonların gerilediği dikkati çekti. Kontrol için yapılan endoskopik biyopside granülom yapılarının gerilediği görüldü. Histopatolojik incelemede hafif derecede nonspesifik kronik gastrit bulguları izlendi. Literatürde, benzer olgularda tüberküloz basiliini üretmenin zorluğu nedeniyle, antituberkuloz tedavinin hem tanı hem de tedavi seçeneği olarak kullanılabileceğinden söz edilmektedir. Biz de bu olguda histopatolojik preparatlarda ilgili etkeni gösterememekle birlikte, antituberkuloz tedaviye yanıt vermesi nedeniyle olguyu primer tüberküloz gastrit olarak değerlendirdik.

TARTIŞMA

Granülomatöz gastrit tüm gastrit olgularının % 0.27'sini oluşturur (1). Bununla birlikte, histopatolojik olarak nadir bir tanı olan granülomatöz gastrit tanısı verildiğinde hastalığın etiyolojisini belirlemek çok kolay değildir. Çünkü granülomatöz gastrit etiyolojisinde geniş bir hastalık gurubu yer almaktadır. Granulomatöz gastrit nedenleri şöyle özetlenebilir: Bakteriyel etkenler (sifiliz, mikobakteriyel enfeksiyonlar, whipple hastalığı, helicobakter pylori vb.), fungal nedenler (histoplazmozis, blastomikozis, cryptococcus vb.), paraziter nedenler (schistosomiasis,

stronglyoidiasis vb.), idiopatik (Crohn hastalığı, sarkoidoz, idiopatik granümatöz gastrit), diğer nedenler (çocukluk çağı kronik granümatöz hastalığı, alerjik granümatözis ve vaskülit, plazma hücreli granülom, tumoral amiloidoz, romatoid nodul, gastrik perforasyon, peptik ülser perforasyonu, malakoplaki, ilaç bağımlılığında görülen granülom vb.), neoplastik nedenler (gastrik karsinom ve gastrik lenfomalar ile ilişkili granülomlar ve langerhans hücreli histiositozis) ve yabancı cisim reaksiyonları (yiyecek, sutur, baryum, talc ve berilyum vb.) (5).

Crohn hastalığı granümatöz gastritin en sık sebebidir (1, 2, 4). Ectors ve arkadaşlarının çalışmasında 71 hastalık serinin %52'si Crohn hastalığı tanısı almıştır. Aynı çalışmada granümatöz gastrit olgularının %25'ine izole granümatöz gastrit, %10'una yabancı cisim reaksiyonuna bağlı granülom, %7'sine tümöre bağlı granülom, %1'ine sarkoidoz, %1'ine whipple hastalığı ve %1'ine ise vaskülitte bağlı granülom tanısı verilmiştir. %3'lük grup ise sınıflandırılmamıştır (1).

Granümatöz gastritte çok sayıda ve kompakt granülom görülmesi nadirdir. Görüldüğünde ise sarkoidoz, vaskülit ya da whipple hastalığı gibi sistemik bir etiyoloji düşünülmelidir (1). Az sayıda küçük granülom Crohn hastalığı, izole granümatöz gastrit ve yabancı cisim reaksiyonu için tipiktir (1). Bu üç hastalıkta granülomlar yüzeyleydir ve epitel hasarı oluşturur.

Biopside sütür materyali, sindirilmemiş besinler gibi eksojen maddelerin görülmesi yabancı cisim granülomu tanısını destekler (1, 2). Crohn hastalığının %1-2'sinde midede semptomatik tutulum vardır. Gastrik Crohn hastalığı rapor edilen olguların çoğunda tanı anında ince bağırsak ve kolon tutulumu görülür. Morfolojik olarak midede granüomla birlikte, intestinal ve kolonik mukozada da granülom görülmesi Crohn hastalığı lehinedir. Sarkoidozda gastrointestinal sistemde tutulum nadirdir (1, 2). Gastrointestinal semptomu olmayan sarkoidozlu hastalarda, histopatolojik incelemede gastrik granülomların bulunabileceği akılda tutulmalıdır. Palmer sarkoidozun diğer bulgularını gösteren ancak gastrointestinal semptomu olmayan hastaların %10'unda gastrik biyopside granülom tespit etmiştir (6).

Sifiliz ve histoplazmozis gastrik granülom yapabilen diğer sebeplerdendir (2). Wegener granümatozis, vaskülitte seyreden bir hastalık olup gastrik granülom yapabilir (7). Histopatolojik olarak granülomlarla birlikte nekrotizan vaskülit görülmesi, anti-nötrofil sitoplazmik antikor (ANCA) pozitifliği ve klinik olarak diğer sistemlerdeki tutulum (akciğer ve böbrek) wegener granümatozis tanısını destekler (7). Granümatöz gastrit yapabilen nadir bir sebep de langerhans hücreli histiositozistir (LCH). Groisman ve arkadaşları gastrik mukoza örneğinde Langerhans hücreli histiositozise bağlı granümatöz gastrit olgusu tanımlamışlardır. Olguda multibl organ tutulumu mevcut olup gastrik biopsi örneğinde LCH tanısı immünohistokimyasal ve ultrastrüktürel olarak doğrulanmıştır (8).

Granümatöz gastrit etiyolojisinde gastrik adenokarsinom da düşünülmelidir. Bigotti ve ark. taşlı yüzük hücreli erken mide kanserinde granümatöz gastrit tanımlamışlardır. Aynı çalışmada, literatürde mide adenokarsinomuyla birlikte granümatöz gastritin görüldüğü 4 olgu bildirilmiştir (9). Son zamanlarda granümatöz gastritin az görülen nedenleri arasında helicobakter pylori infeksiyonuna dikkat çekilmektedir (10, 11). Bizim olgumuzda ise modifiye giemza ile yapılan histokimyasal tetkikte helicobacter pylori izlenmemiştir.

Abdominal tüberküloz intestinal tüberküloz ve peritoneal tüberküloz şeklinde görülür. Tüberküloz bağırsak mukozasında genelde ileoçekal tutulum yapar. Gastrik tüberküloz abdominal tüberkülozun nadir görülen bir formudur ve granümatöz gastritin nadir sebeplerindendir (2, 12). Özellikle tüberkülozun endemik olarak görüldüğü bölgelerde ve Asya'da gastrik tüberküloz görülebilir (13). Tüberküloz basilini üretmenin ve histopatolojik preparatlarda etkeni direk görebilmenin zorluğu nedeni ile tüberküloz gastrit tanısı zordur. Tüberküloz gastritte antitüberküloz tedavi hem tanıyı doğrulama hem tedavi seçeneği olarak düşünülmelidir (14).

Granümatöz gastrit yapacak hiçbir etiyolojik faktör bulunamazsa "izole granümatöz gastrit" tanısı verilir. İzole granümatöz gastrit, granümatöz gastrit sebepleri arasında ikinci sırada yer alır. Bu tanı için hastanın uzun süre izlenmesi gerekir. Steroidler ile hastalığın remisyonuna girmesi tanıyı doğrular (1, 3, 4).

Bizim olgumuzda ise histopatolojik incelemede kazeifiye granuloamların görülmesi, hastada kilo kaybı görülmesi, klinik, endoskopik ve histomorfolojik değerlendirmede gastrik granuloamları açıklayacak başka etiyolojik faktör görülmemesi nedeniyle, öncelikle gastrik tüberküloz düşünülmüştür. Histopatolojik tetkiklerde etken gösterilememiştir. Ancak literatüre benzer şekilde, antitüberküloz tedavi hem tanıyı desteklemiş hem de hastanın tedavisini sağlamıştır. Görüldüğü üzere granülomatöz gastrit tanısı etiyolojik anlamda geniş çaplı bir araştırma gerektirmektedir. Kesin tanı ancak klinik, laboratuvar ve histopatolojik çalışmaların sentezi ile verilebilir. Histopatolojik olarak granülomatöz gastrit tanısı alan olgularda, olguya geniş etiyolojik pencereden bakılmalı ve iyi bir klinik korelasyon sağlanmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Ectors NL, Dixon MF, Geboes KJ, Rutgeerts PJ, Desmet VJ, Vantrappen R. Granulomatous gastritis: a morphological and diagnostic approach. *Histopathology* 1993; 23(1): 55-61
2. Aga R, McCarthy JH. Persistent granulomatous gastritis. *Br J Clin Pract.* 1990 Oct; 44(10): 414-5.
3. Giacobbe A, Facciorusso D, Cattani L, Tonti P, Andriulli A, Bisceglia M. Does single granuloma warrant a diagnosis of idiopathic granulomatous gastritis? *J Clin Gastroenterol.* 1993 Apr; 16(3): 261-3.
4. Hirsch BZ, Whittington PF, Kirschner BS, Black DD, Bostwick DG, Yousefzadeh DK. Isolated granulomatous gastritis in an adolescent. *Dig Dis Sci.* 1989 Feb; 34(2): 292-6.
5. Niitsu H, Tanabe K, Tokumoto N, Suzuki T, Tanaka A, Arihiro K, Ohdan H. Idiopathic granulomatous gastritis resembling a gastrointestinal stromal tumor. *Case Rep Gastroenterol.* 2012 May; 6(2): 502-9
6. Palmer ED. Note of silent sarcoidosis of the gastric mucosa. *J. Lab. Clin. Med.* 1958; 52(2): 231-4
7. Temmesfeld-Wollbrueck B, Heinrichs C, Szalay A, Seeger W. Granulomatous gastritis in Wegener's disease: differentiation from Crohn's disease supported by a positive test for anti neutrophil antibodies. *Gut.* 1997 Apr; 40(4):550-3.
8. Groisman GM, Rosh JR, Harpaz N. Langerhans cell histiocytosis of the stomach. A cause of granulomatous gastritis and gastric polyposis. *Arch Pathol Lab Med.* 1994 Dec; 118(12): 1232-5.
9. Bigotti G, Coli A, Magistrelli P, et al. Gastric adeno carcinoma associated with granulomatous gastritis. Case report and review of the literature, *Tumori* 2002 Mar-Apr; 88(2): 163-6
10. Yamane T, Uchiyama K, Ishii T, Nakano M, Kanetsuna Y, Okusa T, Tajiri H. Isolated granulomatous gastritis showing discoloration of lesions after Helicobacter Pylori eradication. *Dig Endosc.* 2010 Apr; 22(2): 140-3. doi: 10.1111/j.1443-1661.2010.00938.x.
11. Taş A, Karaman G, Çelik H. An unusual cause of granulomatous gastritis in an elderly patient: Helicobacter pylori. *Turk J Gastroenterol.* 2013; 24 (4): 368-9.
12. Lopez Caleya JF, Martin Rodeigo L, Mohammed Mourad F, De la Iglesia Fanjul, Martin Sanchez V, Gastric tuberculosis. Review apropos of a case, *Gastroenterol hepatol*, 2007, Jun-July; 30(6): 334-7
13. Kamani L, Mumtaz K, Azad NS, Jafri W, Granulomatous gastritis: a diagnostic dilemma? *Singapore Med J* 2008; 49(9): e 222-4
14. Singh B, Moodley J, Ramdial P, Haffejee AA, Royeppen E, Maharaj J. Primary gastric tuberculosis. A report of 3 cases. *S Afr J Surg.* 1996 Feb; 34(1): 29-32.

YOĞUN BAKIMDA PALYATİF BAKIMIN GEREKLİLİĞİ

NECESSITY OF PALLIATIVE CARE IN THE INTENSIVE CARE

Sibel EYIGOR¹, Hilal YESİL²

¹Department of Physical Medicine and Rehabilitation, Ege University Faculty of Medicine

²Department of Medicine and Rehabilitation, Afyon Kocatepe University Faculty of Medicine

ÖZ

Yaşlanan popülasyon ve yaşam süresinin artmasını sağlayan teknolojiler nedeniyle ciddi veya yaşamı tehdit edici hastalıklara sahip bireylerin sayısı giderek artmaktadır. Bu hastalıklar sırasında yaşam kalitesini arttırmak için artan bir şekilde palyatif bakım programları geliştirilmektedir. Palyatif bakımda hizmet, deneyimli ve eğitilmiş sağlık personeli ve gönüllülerden oluşan bir ekip tarafından sunulmakta ve her ülkenin kendi koşulları içerisinde; hastane ortamında, birinci basamak sağlık alanlarında, ev ortamında ve son dönem evleri veya hospislerde verilmektedir. Yoğun bakım üniteleri, kritik hastaların hızlı ve hayat kurtarıcı müdahaleler aldığı özgün bakım ortamlarıdır. Fizik tedavi ve rehabilitasyon programları gelişmiş ülkelerde pek çok hastanede yoğun bakım ünitelerine entegre olmuş bir bölüm olarak yer almaktadır. Yoğun bakım ünitelerinde hastaların ihtiyaçları ve komplikasyonları göz önünde bulundurulduğunda, bu hastaların yaşam kalitelerinin iyileştirilmesinin önemi akılda tutulması gereken bir durum olmalıdır. Fizik tedavi ve rehabilitasyon programları ile hastalardaki optimum respiratuar ve sirkulatuar fonksiyonun sürdürülmesi, kas atrofisi ve kas kılcalmasının, eklem kontraktürlerinin önlenmesi, ağrının kontrol edilmesi ve giderilmesi, fonksiyonun ve bağımsızlığın optimize hale getirilmesi, hastaların eğitimi ve bakımının katılımı hedeflenmektedir. Fizik tedavi ve rehabilitasyon uzmanları, fizyoterapistler ve iş-ugraşı terapistleri multidisipliner palyatif bakım ekibi içerisinde hastaların mobilitesinin, bağımsızlığının ve yaşam kalitesinin artırılmasına yardımcı olmak için birlikte çalışmaktadırlar. Maalesef palyatif bakım kaynaklarının dağıtımında fizyoterapi ve rehabilitasyon olasılıklarının yüksek oranda göz ardı edilmekte olduğu ve gerekli kaynak aktarımının yeterince yapılmadığı gözlenmektedir. Biz bu yazımızda palyatif bakımın önemli bir bileşeni olan rehabilitasyonun, yoğun bakım ünitesindeki rolünü, gerekliliğini ve sağladığı faydanın vurgulanması amaçlamaktayız.

ANAHTAR KELİMELEER: Palyatif bakım, rehabilitasyon, yoğun bakım ünitesi, egzersiz, palyatif bakım takımı

ABSTRACT

The number of individuals with serious or life-threatening diseases is gradually increasing because of the aging population and technologies that enable longer life expectancy. Palliative care programs are developed in order to improve quality of life during the course of these diseases. In palliative care, service is provided by experienced and educated healthcare personnel and a team of volunteers, and in hospital, first line treatment environment, house or hospices, depending on the conditions of each country. Intensive care units (ICUs) are unique environments where patients with critical condition receive rapid and aggressive life-saving interventions. In developed countries physical therapy and rehabilitation programs are integrated parts of intensive care units in many hospitals. Considering patient needs and complications in intensive care units, the importance of improving patients' quality of life emerges as an issue to be kept in mind. Physical therapy and rehabilitation programs aim to maintain optimum respiratory and circulatory function in these patients, prevent muscular atrophy, muscular problems and joint contractures, control pain, optimize functioning and independency, educate patients and enable the participation of the caregiver. Physical therapy and rehabilitation specialists, physiotherapists and occupational therapies work together in a multidisciplinary palliative care team in order to increase patients' mobility, independency and quality of life. Unfortunately it is observed that physical therapy and rehabilitation programs are largely ignored during the distribution of palliative care resources and that necessary transfer of funds is not provided. In this study we aim to highlight the role, necessity and benefit of rehabilitation, one of the important components of palliative care, in intensive care units.

KEYWORDS: Palliative care, rehabilitation, intensive care unit, exercise, palliative care team

INTRODUCTION

Palliative Interventions in Intensive Care

The number of individuals with serious or life threatening diseases is gradually increasing because of the aging population and technologies that enable longer life expectancy. Palliative care programs are developed in order to improve quality of life during the course of these diseases (1).

In palliative care, service is provided by experienced and educated healthcare personnel and a team of volunteers, and in hospital, first line treatment environment, house or hospices, depending on the conditions of each country (2). Intensive care units (ICUs) are unique environments where patients with critical condition receive rapid and aggressive life-saving interventions (3). Patients in these units are mostly under high risk of death and require both life support and intense monitorization. If they survive, they may be discharged with sequels that may affect their quality of life (4). Thus, for many patients palliative care is considered an important component independent from prognosis or treatment purpose (5,6).

In previously conducted studies, the most common physical symptoms in patients in the ICU have been reported as pain, thirst and dyspnea (7). Palliative care aims to minimize the discomfort caused by these symptoms, reduce sequels, improve the quality of life of patients and caregivers, pay attention to the rational management of cost –efficiency in patient care, and ensure the healthy course of the process in case death is accepted as a reality. In this respect, evidence-based strategies for the assessment and treatment of symptoms should not only support patient comfort in the ICU but also help to relieve stress response while providing potential physiological benefits (7).

A consensus group formed by the Robert Johnson Foundation, in order to establish standardization for palliative care in the ICU, determined the areas of patient- and family-centered decision making, communication,

continuity of care, providing emotional and social support for patients and families, symptom treatment and comfort care, providing religious support, and emotional and organization support for ICU clinicians (8). However, approaches related to physical therapy and rehabilitation during symptom treatment is inadequate in clinical practice.

In a meta-analysis which evaluated the effects of palliative care interventions in the ICU, it was reported that palliative care interventions decreased the duration of hospitalization and stay in the ICU, while they did not have any effect on mortality or family satisfaction (9). It was also reported that the number of laboratory and radiological tests asked to be performed was lower in patients referred to palliative care teams in the ICUs; palliative care consultation had a positive effect on symptom determination and treatment, and more symptoms were determined compared to referred ones; and these programs may help to fill the gaps of conventional care and to detect the symptoms that may not always be detected by physical examination (10,11).

Despite all favorable effects, there are several problems in providing effective palliative care in the ICUs. According to a study conducted in 2003, these barriers include insufficient communication between healthcare professionals concerning end-of-life problems, insufficient participation of patients in discussions about their treatment, unrealistic expectations of patients and families about disease prognosis or the efficacy of ICU treatment, and lack of advance directive of patients (12). In a study conducted with fifth-year students of medicine, it was also observed that these students did not have sufficient knowledge about palliative care, the curriculum was not comprehensive enough on this subject, and healthcare professionals did not pay enough attention to this subject (13). All these study results should lead us to prepare efficient treatment programs in clinical practice and to develop undergraduate and postgraduate programs on this subject.

Palliative Physical Therapy and Rehabilitation in Intensive Care
General Effects

Physical therapy and rehabilitation programs are among supportive treatment applications used to remove functional disabilities, and in developed countries these programs are integrated parts of ICUs at many hospitals (14,15). Functional impairment is a commonly observed problem in patients in ICUs, and is associated with disease progression, decondition, treatment complications, nutrition deficiency, neurological and musculoskeletal problems and comorbidities (16-18). Functional condition also affects the number of referrals to physical therapy (19). Physical therapy and rehabilitation programs aim to maintain optimum respiratory and circulatory function in these patients, to prevent muscular atrophy, muscular problems and joint contractures, to control pain, to optimize function and independency, to educate patients and to enable the participation of the caregiver.

Standard physical therapy and rehabilitation programs in the ICU consist of mobilization, muscle training and respiration physiotherapy approaches (20). Physical therapy and rehabilitation specialists, physiotherapists and occupational therapists work together in a multidisciplinary palliative care team in order to increase patients' mobility, independency and quality of life (21). Montagnini et al. (19) report that physical therapy and rehabilitation programs in hospital-based palliative care units help to treat the most common functional disabilities such as decondition, pain, imbalance and weakness. Functional tasks evaluated by physiotherapists are reported as bed mobility, turning (right and left side lying from supine position), positioning to prevent pressure sores, bridging, rising from supine to sitting position, changing from sitting to supine position, transfers, ambulation or walking training (22). Occupational therapists evaluate and provide treatment programs in functional areas like daily life activities, work tasks, self esteem, occupation, recreation, adaptive equipment use, and discharge planning (23).

Nevertheless, due to the intensity of patients in ICU units and of their problems, important issues may be overlooked in the practice of physical therapy and rehabilitation programs. In respect to the efficient treatment of patients, rate of initiation of physical therapy and rehabilitation programs and rate of treatment benefit may be increased by forming a bedside checklist (24).

Early physical activity, exercise and rehabilitation of patients in the ICU have recently been an evidence-based focal point for interdisciplinary ICU teams (25). Despite this evidence, rehabilitation provided in the ICU is generally inadequate (26-28). If rehabilitation can be integrated into palliative care in early stage, it can increase patient's maximum functionality and quality of life (29). Especially the increased physical activity and the ability of participating in daily activities may relieve patient's symptoms and have a dramatic effect on the level of perceived independency (30,31).

Rehabilitation and palliative care are very similar in many aspects. Both applications use a multidisciplinary team that focus specifically on each individual's needs (32). Both aim to increase quality of life, not to eliminate or cure the target disease (33). Rehabilitation help to maintain and improve functionality even in the advanced stage of disease and to slow down functional remission through applications such as strengthening, ambulation, range of motion, improving daily life activities and pain therapy. In both rehabilitation and palliative care, the importance of patient- and family-centered care is emphasized, and the focus is on achieving improvement through a multidisciplinary approach (34). Rehabilitation starts with the determination of the patient's level of disability and previous functionality, and it is individualized for each patient (23).

Some studies define mobilization as the first step of rehabilitation (35), while others adopt easy effortless physical activities (sitting in bed, physical activities in bed, passive joint movement, passive bicycle movement, neuromuscular electric stimulation-NMES) as

the first approach (36,37). Therapeutic exercises include passive movement, assisted active movement, assisted movements with and without resistance (38). Step-by-step flow charts have been prepared for gradually increasing physical activity and mobilization in critical patients. These steps are directed by clinical assessments that include cardiorespiratory and neurological state, cooperation level, pain, delirium, sedation, presence of catheter and other devices (mechanical ventilation, dialysis, cardiac assistance and extracorporeal membrane oxygenation) and functional state (muscle strength, joint mobility, obesity, or surgery-related conditions) (36,39-41).

It has been reported that quality of life can be significantly improved by placing a call button beside patient beds in critical care units and thus notifying the staff about patients' needs. In patients who are medically more stable, it may be appropriate and beneficial to transfer the patient from bed to a chair so that she/he can socialize with family members (21). In a study conducted by Yoshioka with 239 hospice patients, a 27% improvement was observed with rehabilitation in mobility scores measured by Barthel mobility index (42). On the other hand, the fact that functional state is correlated with the result of underlying disease should not be overlooked.

Exercise and mobilization in ICUs should be applied by taking the patient's pathology and general condition into consideration and under strict monitorization (43). It is very important that cooperation level and cardiorespiratory reserve of patients are accurately assessed, and factors that prevent early mobilization are carefully followed (44). For patients in a state of deep sedation, passive techniques such as passive joint mobilization, positioning, passive bicycle movement and NMES may be appropriate (45,46). Specific measurements of functions like muscle strength and joint mobility are also factors to be considered before initiating early activities (25). In several studies it has been shown that functional assessment tools has been successfully used in monitoring the progression of patients (25). Barthel (47), functional independence measure (48), and

Table 1: Criteria for safety in palliative care⁵⁰

Red Flags	<ul style="list-style-type: none"> Heart rate (Recent myocardial ischemia, Heart rate <40 and >130 beats/min) Blood pressure (Mean Arterial Pressure (MAP) < 60 mmHg and > 110 mmHg) Oxygen Saturation ($\leq 90\%$) Parameters of Ventilation Respiratory Frequency (> 40 breath/min) Level of consciousness of patient (Richmond Agitation Sedation Scale score: -4, -5, 3, 4) High inotrope doses Temperature ($\geq 38.5^{\circ}\text{C}$, < 36°C)
Relative contra-indications	<ul style="list-style-type: none"> Clinical View (Decreased level of awareness/consciousness, Sweating, Abnormal face color, Pain and fatigue) Unstable fractures Presence of lines that make mobilization unsafe Intra Cranial Pressure ≥ 20 cmH₂O

KATZ (49) are frequently used tools and were found to be valid in non- ICU population.

A recent review has suggested safety criteria regarding physiotherapy practices in intensive care units (**Table 1**) (50). According to authors; every patient should be screened for the presence of red flags (contra-indications) and relative contra-indications to consider (potential) risks and benefits before and during every physiotherapy treatment session (50).

Respiratory System

An important part of the treatment given to ICU patients is solving respiratory problems or supporting respiratory functions (51). American Thoracic Society has listed 4 important components for pulmonary rehabilitation: exercise therapy (upper limb resistance, lower

Table 2: Pulmonary rehabilitation components³⁸

Exercise therapy	<ul style="list-style-type: none"> Upper limb resistance Lower limb resistance Strengthening Respiratory muscle exercises
Training	<ul style="list-style-type: none"> Breathing strategies Energy saving and work facilitation End-of-life training
Psychological and behavioral interventions	<ul style="list-style-type: none"> Coping strategies Stress management
Outcome assessment	1

limb resistance, strengthening and respiratory muscle exercises), training (breathing strategies, energy saving and work facilitation, end-of-life training), psychological and behavioral interventions (coping strategies, stress management) and outcome assessment (**Table 2**) (38). Ciesla explains the methods used in thoracic physiotherapy and rehabilitation programs in the ICU as postural drainage, percussion, vibration, respiratory exercises, cough stimulation techniques, extremity mobilization, positioning and respiratory aspiration. The aim here is to prevent pulmonary

complications, increase functional capacity, avoid the negative effects of immobility and accelerate discharge from ICU by ensuring mobilization (53). Failure in disconnecting mechanical ventilation in patients is an important clinical finding that prolong the duration of stay in the ICU in a small portion of ventilated patients and causes disproportionate use of resources (25). In patients with inspiratory muscle weakness, muscle strength training can facilitate the removal of mechanical ventilation. In a recently conducted randomized study, inspiratory muscle training at moderate level and sham therapy were compared and a statistical significance was observed in the muscle training group (54). Cader et al. (55) observed improvement in maximal inspiratory pressure and a decrease in the duration of leaving mechanical ventilation after 30% maximal inspiratory pressure sessions applied for 5 minutes.

Pain

Pain management is an essential part of medical care in critical patients (56). Most ICU patients experience moderate to severe pain. In a study conducted with ICU patients who underwent cardiac surgery, pain was detected at a rate of 77%, 64% of which was moderate and severe (57). In this respect, pain treatment should be the primary therapeutic target especially in the final stage of life and should be included in the comprehensive palliative care spectrum (3). Nonsteroidals, breakthrough medications, spinal and other adjuvants, opioid trials, chemotherapeutic agents, external-beam radiation and radionuclides, alternative medicine, and bisphosphonates (for metastatic bone pain or painful complications, and most studies of breast cancer and also some studies including myeloma) suggested for these patients (58).

Physical treatment modalities used to treat pain are; massage, hot, cold, ultrasound, transcutaneous electrical nerve stimulation, diathermy, manual lymphatic drainage and soft tissue mobilization (59). The application of transcutaneous electrical nerve stimulation gives favorable results especially in post-op patients (20).

CONCLUSION

ICUs are unique environments where patients with critical condition receive rapid and aggressive life-saving interventions. For many patients palliative care is considered an important component independent from prognosis or treatment purpose. Regardless of diagnosis, the objective in all palliative care patients is to maintain their quality of life and to maximize their functions according to the priorities of patients and their families. In order to achieve this objective, rehabilitation should be a part of palliative care.

REFERENCES

1. Hartjes TM. Making the Case for Palliative Care in Critical Care. *Crit Care Nurs Clin North Am.* 2015;27(3):289-95
2. Friedman DL, Hilden JM, Powaski K. Issues and challenges in palliative care for children with cancer. *Curr Oncol Rep.* 2004;6:431-37
3. Mularski RA, Puntillo K, Varkey B, et al. Pain management within the palliative and end-of-life care experience in the ICU. *Chest.* 2009; 135:1360-69
4. Nelson JE, Azoulay E, Curtis JR, et al. Palliative care in the ICU. *J Palliat Med.* 2012;15: 168-74
5. Selecky PA, Eliasson CA, Hall RI, et al. Palliative and end-of-life care for patients with cardiopulmonary diseases: American College of Chest Physicians position statement. *American College of Chest Physicians.* *Chest.* 2005;128:3599-610
6. Truog RD, Campbell ML, Curtis JR, et al. Recommendations for end-of-life care in the intensive care unit: a consensus statement by the American College [corrected] of Critical Care Medicine. *Crit Care Med.* 2008;36: 953-63
7. Puntillo K, Nelson JE, Weissman D, et al. Palliative care in the ICU: relief of pain, dyspnea, and thirst--a report from the IPAL-ICU Advisory Board. *Intensive Care Med.* 2014;40: 235-48
8. Clarke EB, Curtis JR, Luce JM, et al. Robert Wood Johnson Foundation Critical Care End-Of-Life Peer Workgroup Members. Quality indicators for end-of-life care in the intensive care unit. *Crit Care Med.* 2003;31: 2255-62
9. Lau BD, Aslakson RA, Wilson RF, et al. Methods for improving the quality of palliative care delivery: a systematic review. *Am J Hosp Palliat Care.* 2014 ;31:202-10
10. Nelson JE, Curtis JR, Mulkerin C, et al. Choosing and using screening criteria for palliative care consultation in the ICU: a report from the Improving Palliative Care in the ICU (IPAL-ICU) Advisory Board. *Crit Care Med.* 2013;41: 2318-27

11. Braiteh F, El Osta B, Palmer JL, et al. Characteristics, findings, and outcomes of palliative care inpatient consultations at a comprehensive cancer center. *J Palliat Med.* 2007;10: 948-55.
12. Center to Advance Palliative Care. www.capc.org. Access date: 22.04.2017
13. Eyigor S. Fifth-Year Medical Students' Knowledge of Palliative Care and Their Views on the Subject. *Journal of Palliative Medicine.* 2013; 16: 941-46
14. Stiller K. Physiotherapy in intensive care: Towards an evidence-based practice. *Chest* 2000;118: 1801-13
15. Denehy L, Berney S. Physiotherapy in intensive care unit. *Physical Therapy Reviews* 2006;11: 49-56
16. Marciniak CM, Sliwa JA, Spill G, et al. Functional outcome following rehabilitation of the cancer patient. *Arch Phys Med Rehabil.* 1996;77: 54-57
17. Sabers SR, Kokal JE, Girardi JC, et al. Evaluation of consultation-based rehabilitation for hospitalized cancer patients with functional impairment. *Mayo Clin Proc.* 1999;74:855-61
18. Cole RP, Scialla SJ, Bednarz L. Functional recovery in cancer rehabilitation. *Arch Phys Med Rehabil.* 2000 ; 81:623-7
19. Montagnini M, Lodhi M, Born W. The utilization of physical therapy in a palliative care unit. *J Palliat Med.* 2003;6:11-17
20. Yurdalan SU. Yoğun Bakım Ünitelerinde Güncel Fizyoterapi Yaklaşımları MÜSBED 2011;1: 196-201
21. Kasven-Gonzalez N, Souverain R, Miale S. Improving quality of life through rehabilitation in palliative care: case report. *Palliat Support Care.* 2010;8:359-369
22. Frost M. The role of physical, occupational, and speech therapy in hospice: patient empowerment. *Am J Hosp Palliat Care.* 2001;18:397-402
23. Javier NS, Montagnini ML. Rehabilitation of the hospice and palliative care patient. *J Palliat Med.* 2011;14:638-48
24. Byrnes MC, Schuerer DJ, Schallom ME, et al. Implementation of a mandatory checklist of protocols and objectives improves compliance with a wide range of evidence-based intensive care unit practices. *Crit Care Med.* 2009;37:2775-81
25. Gosselink R, Needham D, Hermans G. ICU-based rehabilitation and its appropriate metrics. *Curr Opin Crit Care.* 2012;18:533-9
26. Zanni JM, Korupolu R, Fan E, et al. Rehabilitation therapy and outcomes in acute respiratory failure: an observational pilot project. *J Crit Care.* 2010 Jun;25:254-62
27. Needham DM, Wang W, Desai SV et al. Intensive care unit exposures for long-term outcomes research: development and description of exposures for 150 patients with acute lung injury. *J Crit Care.* 2007;22:275-84
28. Winkelman C, Higgins PA, Chen YJ. Activity in the chronically critically ill. *Dimens Crit Care Nurs.* 2005;24:281-90
29. Kanach FA, Brown LM, Campbell RR. The role of rehabilitation in palliative care services. *Am J Phys Med Rehabil.* 2014;93:342-5
30. Dahlin Y, Heiwe S. Patients' experiences of physical therapy within palliative cancer care. *J Palliat Care.* 2009;25:12-20
31. Lowe SS, Watanabe SM, Courneya KS. Physical activity as a supportive care intervention in palliative cancer patients: a systematic review. *J Support Oncol.* 2009;7:27-34
32. Reticker AL, Nici L, ZuWallack R. Pulmonary rehabilitation and palliative care in COPD: Two sides of the same coin?. *Chron Respir Dis.* 2012;9:107-16
33. Khandelwal N, Benkeser DC, Coe NB, Curtis JR. Potential Influence of Advance Care Planning and Palliative Care Consultation on ICU Costs for Patients With Chronic and Serious Illness. *Crit Care Med.* 2016;44(8):1474-81
34. Barawid E, Covarrubias N, Tribuzio B, Liao S. The Benefits of Rehabilitation for Palliative Care Patients. *Am J Hosp Palliat Care.* 2015;32(1):34-43
35. Bourdin G, Barbier J, Burle JF, et al. The feasibility of early physical activity in intensive care unit patients: a prospective observational one-center study. *Respir Care.* 2010;55:400-7
36. Hanekom S, Gosselink R, Dean E, et al. The development of a clinical management algorithm for early physical activity and mobilization of critically ill patients: synthesis of evidence and expert opinion and its translation into practice. *Clin Rehabil.* 2011;25:771-87
37. Pohlman MC, Schweickert WD, Pohlman AS, et al. Feasibility of physical and occupational therapy beginning from initiation of mechanical ventilation. *Crit Care Med.* 2010;38:2089-94
38. Kumar SP, Jim A. Physical therapy in palliative care: from symptom control to quality of life: a critical review. *Indian J Palliat Care.* 2010;16:138-46
39. Morris PE, Goad A, Thompson C, et al. Early intensive care unit mobility therapy in the treatment of acute respiratory failure. *Crit Care Med.* 2008;36:2238-43
40. Kasotakis G, Schmidt U, Perry D, et al. The surgical intensive care unit optimal mobility score predicts mortality and length of stay. *Crit Care Med.* 2012 ;40:1122-8
41. Needham DM, Korupolu R. Rehabilitation quality improvement in an intensive care unit setting: implementation of a quality improvement model. *Top Stroke Rehabil.* 2010;17:271-81
42. Yoshioka H. Rehabilitation for the terminal cancer patient. *Am J Phys Med Rehabil.* 1994;73:199-206
43. Savcı S. Yoğun Bakım Ünitesinde Göğüs Fizyoterapisi. *Yoğun Bakım Dergisi* 2001; 1: 33-40

- 44.** Stiller K, Philips A. Safety aspects of mobilising acutely ill patients. *Physioth Theory and Pract.* 2003; 19: 239-57
- 45.** Needham DM, Truong AD, Fan E. Technology to enhance physical rehabilitation of critically ill patients. *Crit Care Med.* 2009;37: 436-41
- 46.** Burtin C, Clerckx B, Robbeets C, et al. Early exercise in critically ill patients enhances short-term functional recovery. *Crit Care Med.* 2009;37:2499-505
- 47.** Mahoney FI, Barthel DW. Functional Valuation: The Barthel Index. *Md State Med J.* 1965;14:61-5
- 48.** Keith RA, Granger CV, Hamilton BB, Sherwin FS. The functional independence measure: a new tool for rehabilitation. *Adv Clin Rehabil.* 1987;1: 6-18
- 49.** Katz S, Ford AB, Moskowitz RW, et al. Studies Of Illness in The Aged. The Index Of Adl: A Standardized Measure of Biological And Psychosocial Function. *JAMA.* 1963;(21):914-9
- 50.** Sommers J, Engelbert RH, Dettling- Ihnenfeldt D, Gosselink R et al. Physiotherapy in the intensive care unit: an evidence-based, expert driven, practical statement and rehabilitation recommendations. *Clin Rehabil* 2015; 29(11):1051-63
- 51.** Kurtoğlu DK, Tastekin N, Birtane M, Tabakoğlu E, Sut N. Effectiveness of Neuromuscular Electrical Stimulation on Auxiliary Respiratory Muscles in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease Treated in the Intensive Care Unit. *Turk J Phys Med Rehab* 2015;61:12-7
- 52.** Ciesla ND. Chest physical therapy for patients in the intensive care unit. *Phys Ther* 1996;76: 609-25
- 53.** Polat MG. Yoğun Bakımda Fizyoterapi Uygulamaları. *Yoğun Bakım Dergisi* 2007; 7: 357-61
- 54.** Martin AD, Smith BK, Davenport PD, et al. Inspiratory muscle strength training improves weaning outcome in failure to wean patients: a randomized trial. *Crit Care.* 2011;15:R84
- 55.** Cader SA, Vale RG, Castro JC, et al. Inspiratory muscle training improves maximal inspiratory pressure and may assist weaning in older intubated patients: a randomised trial. *J Physiother.* 2010;56:171-7
- 56.** Mularski RA, Puntillo K, Varkey B, et al. Pain Management Within the Palliative and End-of-Life Care Experience in the ICU. *Chest* 2009; 135:1360–9
- 57.** Gelinas C. Management of pain in cardiac surgery ICU patients: have we improved over time? *Intensive Crit Care Nurs.* 2007; 23: 298–303
- 58.** Lorenz KA, Lynn J, Dy SM, Shugarman L, et al. Evidence for Improving Palliative Care at the End of Life: A Systematic Review. *Annals of Internal Medicine;* 2008;148:147-159
- 59.** Charlton JE (ed): Core Curriculum for Professional Education in Pain. Seattle, WA: IASP Press, 2005