

Çukurova Üniversitesi

SAĞLIK BİLİMLERİ DERGİSİ

Çukurova University Journal of Health Sciences



Cilt: 22

Sayı: 1-2-3

Yıl: 2006

ISSN 1300 - 4719

Çukurova Üniversitesi

SAĞLIK BİLİMLERİ DERGİSİ

Çukurova University Journal of Health Sciences



CİLT:22

SAYI:1-2-3

YIL:2006

ISSN 1300-4719

EDİTÖR

Prof.Dr.Nuran ÖĞÜL ZENER

EDİTÖR YARDIMCILARI

Prof.Dr.Ufuk METE

Prof.Dr.Handan ZEREN

Prof.Dr.Tamer TETİKER

Prof.Dr.Fügen YARKIN

Prof.Dr.Osman DEMİRHAN

Prof.Dr.Gülhal BOZKIR

Doç.Dr.Emin ESEN

Doç.Dr.Emine BABAR MELİKOV

SAHİBİ

Ç.Ü. Sağlık Bilimleri Enstitüsü Adına

Prof.Dr.Sait POLAT

Müdür

DÖRT AYDA BİR ÇIKAR

YAZIŞMA ADRESİ:

Ç.Ü. Sağlık Bilimleri Enstitüsü

Yayın ve Dökümantasyon

Kurulu Başkanlığı

"Sağlık Bilimleri Dergisi"

01330 Balcalı-ADANA

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

EDİTÖR
Nuran ÖĞÜLENER

EDİTÖR YARDIMCILARI

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

YAZI İNCELEME KURULU(*)

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

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

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

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

Kamil TOKER
Őemsettin USTAęELEBİ
Halls ÜNLÜ
İlhamı ÜNLÜOęL'J
Necdet ÜNÜVAF.
Rana VAROL
Feridun VURAL
Faruk YAęCI

Mehmet YILDIRIM
Nilęün YILDIRIM
Örtęün YILDIRIM
Nurřen YORDAM
Ayřen YÜCEL
Ali Aydın ALTUNKAN

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

YAZARLARA AÇIKLAMA

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

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

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

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

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

6. Yayınlanan yazıların sorumluluğu yazarlara aittir.

1. Başlık:

* Başlık : Kısa ve öz olmalı

* Kısaltılmış başlık (ayrıca yazılmalı).

*Yazarlar ve çalışmanın yapıldığı merkez,dergiye gönderildiği tarih. ,

2. Özetler:

* Türkçe özet.

* Türkçe anahtar sözcükler.

* Çalışmanın İngilizce başlığı ve İngilizce özeti (abstract).

* İngilizce anahtar sözcükler (Key words).

Anahtar sözcük sayısı beşi geçmemelidir. Türkçe ve İngilizce özetler, en az 100, en fazla 150

sözcükten oluşmalı ve aşağıdaki bilgileri içermelidir:

* Çalışmanın amacı.

* Kullanılan gereçler ve uygulanan yöntemler.

* Bulgular.

* Sonuç.

3. Ana Metin:

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

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

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

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

ÖRNEKLER:

Makale:

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

Kitap:

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

Kitabın bir bölümü veya sayfa aralığı:

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

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

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

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

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

4. Son sayfa:

Yazarın yazışma adresi yer alacaktır.

Çukurova Üniversitesi SAĞLIK BİLİMLERİ DERGİSİ

İÇİNDEKİLER

Özgün Araştırma

Kimyasal Peelingte Genel Prensipler Cenk AKÇALI, Zülal ERBAĞCI	1
Pulmoner Karsinoid Tümör:İki Olgu Nedeni ile İsmail HANTA, Yasemin SOYDAŞ	11
Bilateral Parotis ve Submandibuler Gland Siyalolitiyazisi L.Barlas AYDOĞAN, Süleyman ÖZDEMİR, Ülkü TUNCER, Levent SOYLU	15
Bir Olgu Nedeniyle Asemptomatik Diyafragma Evantrasyonu Neslihan BOYAN, Ayşe Kubat ÜZÜM, Şenay DEMİR	21
Modülasyonlu Manyetik Alanın Deneysel Oluşturulan Diyabetli Sıçanların Diyafram Kasları Üzerine olan Histolojik Değişimleri Ayşe DEMİRKAZIK, Ufuk METE, Mustafa EMRE, Aykut PELİT, İsmail GÜNAY	27
İdrar Örneklerinden İzole Edilen Toplum Kaynaklı Escherichia Coli Suşlarında Genişlemiş Spektrumlu Beta Laktamaz Varlığı ve Çeşitli Antibiyotiklere Duyarlılıkları Feza OTAĞ, Çilem YILDIZ, Gönül ASLAN, Gürol EMEKTAŞ	37
Programlı Hücre Ölümü Serap CİLAKER, H.Seda VATANSEVER, M.Kemal ÖZBİLGİN	43
Çeşitli Antiseptik ve Dezenfektanların Nozokomiyal İnfeksiyon Etkeni Olan Mikroorganizmalara Karşı Etkinliklerinin Araştırılması Tamer AKÇA, Gönül ASLAN, Çilem YILDIZ, Seda TEZCAN, Feza OTAĞ, Gürol EMEKTAŞ	51

Kimyasal Peelingte Genel Prensipler General Principles in Chemical Peeling

¹Cenk AKÇALI, ²Zülal ERBAĞCI

¹Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji Anabilim Dalı, Hatay - Türkiye

²Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji Anabilim Dalı, Gaziantep - Türkiye

Geliş Tarihi: 15 Temmuz 2005

Özet

Kimyasal peeling, bir veya daha fazla kimyasal ajanın uygulanmasıyla epidermis ve dermiste kontrollü bir destrüksiyona ve takiben rejenerasyona yol açan bir dermatolojik cerrahi yöntemidir. Kimyasal peeling, yüzeysel peeling (stratum granulosum, papiller dermis), orta derinlikte peeling (üst retiküler dermis) ve derin peeling (retiküler dermisin ortası) olarak sınıflandırılmaktadır. Kullanılan peeling ajanının türü ve yoğunluğu, kaç kez uygulandığı, bazı maddelerde uygulama süresi peeling sırasında derinin gerilmesi, uygulanan basıncın şiddeti, masaj ve oklüzyon yapılması, tretinoin veya diğer soyucu maddelerin peeling öncesi kullanılması, derinin kalınlığı, derinin aktinik veya başka bir nedenle hasarlanmış olup olmaması gibi hastayla ilgili değişkenler yapılan peeling işleminin başarısında önem taşır. Orta derinlikte peeling uygulamalarında triklor asetik asitin diğer ajanlar ile kombinasyonları sık kullanılırken, yüzeysel peelingde alfa hidroksi asitler sık tercih edilmektedir. Peeling, aktinik keratoz, seboreik

keratoz, pigmentasyon bozuklukları, aktinik hasarlanma, skarlar, akne vulgaris gibi problemlerin tedavisinde kullanılabilir.

Bu makalede, kimyasal peeling ajanları ve bunların uygulama teknikleri, peeling endikasyonları, kontrendikasyonları ve komplikasyonları gözden geçirilmiştir.

Anahtar sözcükler: Kimyasal peeling, endikasyonlar, komplikasyonlar.

Abstract

Chemical peeling is a dermatosurgical procedure which causes a controlled destruction followed by regeneration at epidermis and dermis by applying one or more chemical agents. Chemical peels are classified as superficial peeling (stratum granulosum, papillary dermis), medium depth peeling (upper reticular dermis) and deep peeling (midreticular dermis). A successful peeling depends upon; choice of the peeling agent and its concentration, frequency and duration of the application, stretching the skin during peeling,

the pressure, application with occlusion and massage, using tretinoin or other peeling agents before peeling, and the factors due to the patient like thickness of the skin and actinically damaged skin. Trichloroacetic acid in combination with other agents is popular in medium depth peeling, alpha hydroxy acids are frequently preferred in superficial peeling. Peeling can be used in the treatment of actinic keratoses, seborrheic keratoses, benign pigmented lesions, actinic damages, scars and acne vulgaris.

In this article, chemical peeling agents and their application techniques as well as peeling indications, contraindications and complications are reviewed.

Key words: Chemical peeling, indications, complications.

Giriş

Kimyasal peeling (kemoeksfoliyasyon) bir veya daha fazla sayıda soyucu kimyasal maddenin uygulanmasıyla epidermis ve/veya dermisin bazı bölümlerinin planlanmış destrüksiyonudur¹⁻⁴. Kozmetik ve terapötik amaçlarla yapılan bu kontrollü tahribat sonucu epidermis ve dermiste rejenerasyon oluşur. Kimyasal peeling, akne vulgarisin iyileşmesine, cildin gençleşmesine, aktinik değişikliklerin, kırışıklıkların, pigment bozukluklarının ve seçilmiş belirli deprese skarların kısmen veya tamamen düzelmesine yardımcı olur^{1,4-6}.

Tarihçe: İlk çağlarda eski Mısırlılar ve Türkler hayvansal yağları, tuzu, hardallı yara merhemini ve ateşi deriyi hafifçe soymak için kullanmışlardır. Fenol ilk kez 1903'de akne skarlarının tedavisinde kullanılmaya başlanmış, ancak uzman olmayan kişiler tarafından kullanılmasıyla komplikasyonlar

geliştirilmiştir. Daha sonra Hintlilerden esinlenerek Avrupalı dermatologlar, kükürt ve rezorsinolden yapılmış peeling formülleri uygulamış, 1930'larda Baker ve Litton tarafından özel fenol formülleri geliştirilmiştir. Kimyasal soyulmayı dermabrazyonun izlediği kemoabrazyon 1970'lerde uygulanmaya başlanmıştır. Yüzeysel soyucu maddeleri kullanılmasıyla orta derinlikte peeling ilk kez 1986'da Brody ve Hailey⁷ tarafından uygulanmıştır. Van Scott ve Yu⁸'nin 1974'te keratinizasyon bozuklukları üzerindeki olumlu etkilerini tanımladıkları alfa hidroksi asitlerin popülerliği giderek artmış, bunlardan özellikle glikolik asit yüzeysel peeling ajanı olarak tıbbi kullanımının yanında birçok kozmetik ürünün bileşiminde yer almağa başlamıştır.

Kimyasal Peelingin Etki Mekanizması ve Sınıflandırma

Peeling ile deride arzu edilen derinlikte bir hasar meydana getirilir. İşlemin derinliğine göre ya sadece stratum korneum ya da diğer cilt katmanları uzaklaştırılarak epidermal proliferasyon hızlandırılır ve doku iyileşmesinin faydalarından yararlanılarak yeni bir doku elde edilir. Bunların yanında derinin daha alt tabakalarında meydana gelen koagülasyonu takip eden inflamasyon ile dermiste kollagen ve ara madde yapımı indüklenir^{1,3,6}.

Triklor asetik asit (TCA) solüsyonu, papiller dermise kadar penetre olabilir ve burada oluşturduğu destrüktif yanık, yeni kollajen gelişimiyle iyileşir. Kimyasal peeling sonrası oluşan etkinin derinliği iyileşmeden sonraki 90-120 günde gözlenen histolojik bulguların değerlendirilmesiyle belirlenebilir. İlk olarak epidermal hiperplazi normale döner, daha sonra orta dermisteki elastiki bandların üzerinde genişlemiş papiller dermis görülür¹. Jessner

solüsyonu, epidermiste keratinositler arasındaki intersellüler köprüleri kırmakta ve buna bağlı olarak da epidermin bariyer fonksiyonu bozulmaktadır⁹. Alfa hidroksi asitler ve alfa keto asitler, düşük konsantrasyonlarda stratum korneumun alt tabakalarında hücreler arası bağlarla iyonik etkileşime girerek korneosit adezyonunun azalmasına ve hiperkeratotik stratum korneumun normal kalınlığına dönmesine, yüksek konsantrasyonlarda ise epidermolizise neden olurlar¹⁰.

Esas olarak kullanılan peeling ajanının türüne ve yoğunluğuna göre değişmekle beraber diğer birçok faktör peeling derinliğini etkiler^{1,3,5,11}. Bunların başlıcaları; tretinoin veya diğer soyucu maddelerin peeling öncesi kullanılıp kullanılmadığı, peeling öncesi deride yapılan temizliğin derinliği (seborenin yeterince giderilmiş olması), derinin kalınlığı ve aktinik veya başka bir nedenle hasarlanmış olup olmaması gibi hastayla ilgili değişkenlerdir. Ayrıca kullanılan maddenin uygulama süresi, kaç kez uygulandığı, peeling sırasında derinin gerilmesi, masaj ve oklüzyon yapılması gibi peeling tekniği ve uygulayan kişi ile ilgili faktörler de önem taşır. Ultraviyole indeksinin yoğun olduğu dönemlerde postinflamatuar hiperpigmentasyon riski nedeniyle bu dönemlerde uygulamadan kaçınılmalı; uygulama sonrası güneşten koruyucuların kullanımı öğütlenmelidir.

Kimyasal peeling, kullanılan madde ve uygulanan tekniklerle ilişkili olarak deride etkilediği hasar derinliğine göre yüzeysel, orta ve derin peeling şeklinde sınıflandırılır.

1. Yüzeysel Peeling: Stratum granulozuma (çok yüzeysel) veya papiller dermise (yüzeysel) kadar soyulma söz konusudur. Tüm cilt tiplerinde haftada bir, iki haftada bir veya ayda bir uygulanabilir. Başlıca yüzeysel peeling ajanları rezorsin (%10-%50'lik macunu), Jessner Solüsyonu, Alfa

Hidroksi Asitler (Glikolik Asit, Laktik Asit), Triklor Asetik Asit (TCA, %10-30'lik konsantrasyonları) ve Salisilik Asittir. Etanol içerisindeki %30-40'lık salisilik asit solüsyonları, akne vulgaris, komedonlar ve melazma tedavisinde kimyasal peeling amaçlı kullanılmaktadır. Yüz dışı bölge uygulamalarında salisilizme sebep olabileceğinden uygulama alanı sınırlanmalıdır. Bunların yanında retinoik asit ve 5 fluorouracil yüzeysel bir eksfoliyasyona neden oldukları halde genellikle gerçek bir peeling ajanı olarak kabul edilmezler. Ayrıca karbondioksit karı da yüzeysel bir soyulmaya neden olur^{1,3,4,11-16}.

2.Orta derinlikte peeling: Üst retiküler dermise kadar olan soymadır. TCA'ın %45'lik solüsyonunun oklüzyonlu veya oklüzyonsuz bir veya birkaç kez uygulanması ile yapılabileceği gibi komplikasyon riskini düşürmek için %35'lik TCA'ın çeşitli maddelerle kombinasyonu da orta derinlikte bir soyma elde edilebilir. Bu kombinasyonlar, % 35'lik TCA peelinginden önce karbondioksit karı, Jessner solüsyonu veya glikolik asitle yüzeysel peeling yapılması veya metil salisilatın % 35'lik TCA'e eklenmesi şeklinde olabilir. Amaç, düşük yoğunluktaki TCA'ın daha derine inmesini sağlamaktır. Buna ek olarak tam yoğunlukta dilüe edilmemiş (%88) fenolün oklüzyonsuz uygulanması da orta derinlikte bir peeling metodudur^{1,3,5,17}. Pirüvik asit ile kimyasal peeling akne vulgaris ve aktinik hasarlanma tedavilerinde kullanılabilir^{18,19}.

3. Derin peeling: Retiküler dermisen ortasına kadar etki eden peelingdir. Oklüzyonlu ve oklüzyonsuz uygulanan Baker fenol ve Litton fenol formülasyonu bu amaçla sık kullanılır. Bu formüllerdeki dilüe edilmiş fenol %88 yoğunluktaki fenole göre deriye daha iyi penetre olur^{3,11}.

Peeling Ajanları ve Uygulama Teknikleri

Kimyasal peelingte kullanılan ajanlar Tablo 1'de sınıflandırılmıştır. Bu ajanlar tek başına veya birlikte kullanılabilirler. Peeling uygulama teknikleri aşağıda detaylı olarak gözden geçirilmiştir.

Tablo 1. Kimyasal peelingte kullanılan ajanlar

1) Yüzeysel peelingte kullanılanlar

- Rezorsin (%10 - %50).
- Jessner Solüsyonu (% 14 rezorsinol, %14 salisilik asit, % 14 laktik asit)
- Tretinoin
- Alfa Hidroksi Asitler (düşük yoğunluklarda glikolik ve laktik asit)
- Salisilik Asit
- Triklor Asetik asit (TCA) (%10 - % 30)
- Karbondiyoksit karı veya likit nitrojen

2) Orta derinlikte peeling amacıyla kullanılanlar

- TCA (%45)
- Tam yoğunlukta (%88) fenol (oklüzyonsuz)
- Katı Karbondiyoksit (CO₂ karı) + TCA
- Jessner Solüsyonu + TCA
- % 70 Glikolik asit+ TCA
- % 70 Pirüvik asit

3) Derin peelingte kullanılanlar

- Baker fenol formülü (oklüzyonlu, oklüzyonsuz)
- Litton fenol formülü (oklüzyonlu, oklüzyonsuz)
- TCA (%50 ve daha yüksek konsantrasyonlar)

1. Rezorsin: Fransa'da bir asır önce Unna'nın tarif ettiği gibi yaygın olarak kullanılmıştır. Unna'nın macunu %10, %20 ve %30 oranında rezorsin içerir. Letessier, Unna'nın macununu modifiye ederek %50 rezorsin içermesini sağlamış (Modifiye Unna Macunu: Rezorsin 40 gr., Zinc oxide 10 gr, Ceyessatite 2 gr., Benzoin axungia 28 gr.) ve kimyasal peelingde kullanmıştır. Macundaki rezorsin dışındaki diğer maddeler fazla eritem oluşmasını önler^{1,13}. Macun alından başlanarak eldivenle yumuşak bir masajla tüm yüze uygulanır. Macun kurduktan sonra spatula veya dil basacağı ile çıkarılabilecek şekilde bir maske meydana gelir. Genellikle işlemden sonraki 4.günde bir deskuamasyon başlar. Bu durum genelde bir hafta

sürer ve yerini pembe, tazelenmiş bir cilde bırakır¹³. Modifiye Unna macunu ile yapılan peeling sonrasında süperfisiyel epidermal ayrışma, stratum germinatumda artmış mitoz ve bunun sonucunda daha kalın bir epidermis, dermiste vazodilatasyon ve fibroblast proliferasyonu, kollajen fibrillerde artış, papiller dermisin kalınlaşması gibi histolojik değişiklikler görülür. Bu değişiklikler cildin daha homojen olmasını ve genç görünmesini sağlamaktadır¹³.

2. Jessner solüsyonu: Jessner solüsyonu (Rezorsinol 14 gr., Salisilik asit 14 gr., Laktik asit 14 gr., etanol 100 cc.) ile peeling, yıkamanın gerekli olmaması ile diğer metodlardan ayrılır. İlk uygulamada Jessner solüsyonu emdirilmiş gazlı bez ile tabaka halinde uygulanır.

Sonraki uygulamalarda iki-üç kat yapılabilir. Reaksiyonun derinliği flushing ve beyazlaşmanın derecesi ile anlaşılabilir. Jessner solüsyonuyla yapılan peelingin derinliği, solüsyonun kaç tabaka uygulandığına bağlıdır. Ek olarak masaj yapmak ve katmanları sürerken deriyi germekle derinlik artırılabilir^{13,14}.

Jessner solüsyonu ile peeling sadece yüzde uygulanır. Bu sınırlamanın sebebi rezorsinolün emilimi sonucu toksik olabilme özelliğindedir. Solüsyonun yanlış konsantrasyonda kullanılma olasılığının olmaması Jessner solüsyonunun TCA'e üstün olan tarafıdır. Hata ihtimali daha azdır ve TCA peelingine benzer sonuçlar alınır. Sadece yüzde kullanılabilmesi başlıca dezavantajdır¹⁴.

3. Triklor asetik asit (TCA): Yüzeysel peeling için %10-30 yoğunluğunda kullanılmaktadır. İlk uygulamada %15'lik TCA cilde düzgün bir şekilde uygulanıp 1 dakika bekletilir. Homojen bir kırmızılık veya zayıf bir beyazlama oluşunca soğuk su ile yıkanır. TCA peelingleri haftada veya on beş günde bir tekrarlanır ve her hafta 30 saniye arttırılarak süre 2 dakikaya çıkarılır. Maksimum yararlı etkileri 2

dakikalık kesintisiz uygulamalarla elde edilir. İki dakikanın üzerinde ise etki nötralize edilemez. Herhangi bir konsantrasyonda 2 dakikaya ulaşıldığında ve hasta daha yüksek bir konsantrasyonla yapılacak uygulamaya hazır görüldüğünde TCA'nın konsantrasyonu %5 artırılır ve zaman tekrar 1 dakikaya indirilir. Çoğu hastada %25'lik TCA ile maksimum yarar elde edilir. TCA ile yapılan peeling derinliği, asit konsantrasyonunu artırılarak, bir seansta birkaç kat tatbik ederek, volüm artırılarak ve uygulama sırasındaki basınç değiştirilerek kontrol edilebilir^{1,5,13}.

Blue Peeling: Bu yöntemde, peeling solüsyonundaki %15-20'lik TCA'e gliserin, saponinler ve stratum korneumdan daha derine penetre olmayan noniyonik mavi boya eklenmiştir. Eklenen maddeler TCA'nın deriye penetrasyonunu yavaşlatarak frosting (epidermolizise bağlı olarak oluşan beyazlanma) geciktirmekte ve içerdiği mavi boyanın rehberliği sayesinde peeling derinliğinin objektif olarak görülmesine olanak vermektedir. Blue peeling'in başlıca avantajları, TCA'nın deriye daha homojen bir şekilde uygulanabilmesi, ulaşılan peeling derinliğinin gözlenebilmesi ve istenilen derinliğe ulaşıldığında peeling'in sonlandırılması için ekstra bir zaman sağlamasıdır^{20,21}.

4. Alfa hidroksi asitler (AHA): AHA'ler doğal, nontoksik, organik asitlerdir. Bunların bazıları besin maddeleri içinde bulunur. Başlıcaları glikolik asit (şeker kamışında), laktik asit (ekşimiş sütte), malik asit (elmada), sitrik asit (meyvelerde) ve tartarik asit (üzümde) olup peeling amacıyla yaygın olarak kullanılmaktadırlar³. Düşük yoğunluklarda uygulandıklarında hiperkeratotik stratum korneumun kalınlığını azaltırlar. Bu özellikleri dolayısıyla kuru cildin, iktiyozisin, aknenin, folliküler hiperkeratozun ve stratum korneumun retansiyonu ile ilgili diğer durumların tedavisinde yararlıdırlar. Yüksek konsantrasyonlarda uygulandıklarında

epidermolizise neden olurlar. Bu özellikleri dolayısıyla seboreik ve aktinik keratoz, verruka planus ve vulgaris gibi epidermal hiperplazi ile beraber stratum korneumun kalınlaştığı bazı durumlarda yeni tedavi alternatifleri sunmaktadırlar^{3,8,22-26}.

Glikolik asit (GA) peeling amacıyla en sık kullanılan AHA'tir. İn vitro çalışmalarda glikolik asitin fibroblastları doğrudan stimüle ederek kollagen yapımını artırdığının gözlenmesiyle bir yara iyileşmesi sürecine yol açmadan ince kırışıklıkların ve yüzeysel deprese skarların düzelmesini sağlayabileceği ileri sürülmüştür^{25,27}. GA peelinginin uygulanmasından 2 hafta önce düşük konsantrasyonlardaki (%10 veya %15) GA solüsyon ve kremleri evde uygulanarak stratum korneum inceltilbilir ve deri peeling işlemine hazırlanabilir. Peeling uygulamasında uygun ve eşit bir etki elde edebilmek için cilt temizliği önemlidir. Bu alkolle veya alkol-aseton karışımıyla yapılabileceği gibi su ve sabun ile temizleme dahi yeterli olabilmektedir. Bu hazırlıktan sonra sırasıyla % 20, % 35, % 50, % 70' lik GA solüsyonlarıyla ve süre giderek artırılarak uygulama yapılır. Solüsyon 2-8 dakika sonra su veya bikarbonatlı solüsyonla nötralize edilerek yüzden uzaklaştırılır^{13,22,23}. Peeling seansları 2-6 haftalık aralarla uygulanmalı ve derinin bu süreler içinde tamamen iyileşmesine imkan verilmelidir. Bununla birlikte düşük konsantrasyonlarda ve hastanın hızlı sonuç almak için çok istekli olduğu durumlarda peeling seansları arasındaki süre kısaltılabilir ve ev ürünleri ile tedavi sürdürülebilir^{9,22}.

5. Katı Karbondioksit (CO₂ karı) ve TCA ile birlikte kullanımı: Karbondioksit karının hafif erimiş şekli (slush) akne tedavisinde kullanılmaktadır. Tekrarlanan kullanımı deprese skarlarda minimal bir iyileşmeye yol açar. Küçük bir havluya sarılmış CO₂ karı, yaklaşık 3/1 aseton ve alkol çözeltisine

daldırılır, yavaş ve düzenli vuruşlar ile tüm yüze veya yalnızca bir lezyon üzerine tatbik edilir. Etkilenen epidermal derinlik yapılan basınç ve uygulama süresi ile ayarlanır. Hafif basınç 3-5 saniye, orta şiddette basınç 5-8 sn, şiddetli basınç 8-10 sn süreyle uygulanır. Hafif deskuamasyondan vezikül ve bül oluşumuna kadar çeşitli reaksiyonlar oluşabilir¹. Katı CO₂' in atrofik skarların çevresine şiddetli basınçla uygulanması ile deri destrükte edilerek klinik iyileşme sağlanır. Keratotik lezyonlarda TCA'in daha fazla penetrasyonunu sağlamak için lezyon önce CO₂ karyıla ağır şekilde dondurulabilir. Daha sonra deri asetonla silinerek %35'lik TCA iki pamuk uçlu aplikatörle cilde uygulanır ve takiben su ile yıkanır^{1,27}.

6. Jessner Solüsyonu ve TCA'nın birlikte kullanımı: Derinin yağı septisol likit sabun ve asetonla silindikten sonra Jessner solüsyonu uygulanır. Hafif bir beyazlanma ve eritem oluşur. Sonra iki adet pamuk uçlu aplikatör ile %35'lik TCA düzgün bir şekilde uygulanır. Beyazlanma oluşuktan sonra soğuk serum fizyolojik uygulanabilir. Frosting oluşuktan sonra TCA nötralize edilemez. İlk 24 saat %0,25 asetik asit ile günde 4 kere pansuman yapıp daha sonra nemlendirici tatbik edilir. Oluşan eritem 3-4 gün içinde deskuamasyonla gerileyerek 6-7 günde sonuç alınır. Tam iyileşme 7-10 gün içinde olur. İlk haftanın sonundaki parlak kırmızılık yerini güneş yanığına benzeyen pembeliğe bırakır. Kozmetiklerle gizlenebilen bu durum 2-3 haftada düzelir^{1,28}.

Jessner solüsyonu stratum korneumu tamamen ortadan kaldırarak TCA'nın tam penetrasyonunu sağlamaktadır. Daha yoğun (%50-70'lik) TCA'ler daha etkilidir, fakat potansiyel yan etkileri ve komplikasyonları daha çoktur. Skar riskini azalttığından orta derinlikteki peelingte Jessner solüsyonu ve %35'lik TCA'yı birlikte kullanmak bir avantajdır⁹.

7. Yüzde 50'lik TCA Solüsyonu ile Peeling: TCA' in %50'lik solüsyonu ile peeling, fenolün kontrendike olduğu veya fenolün istenilmediği durumlarda başarılı sonuçlar vermiştir⁹. Bu yoğunluktaki TCA'le sonuçlar oldukça tatmin edici olabilir, fakat soyma derinliği fenolünkinden daha az tahmin edilebilir ve skar kalabilir¹.

8. Tam Yoğunlukta (%88), Oklüzyonsuz Fenolle Peeling: Saf fenolle yapılan peeling ancak üst retiküler dermise kadar penetre olarak orta derinlikte bir peeling sağlar. Ancak renal ve kardiyak toksisite riski vardır. Toksik yan etkiler dozla ilgili olduğundan yüz çeşitli birimlere ayrılır ve birimlere fenol uygulamaları 15 er dakikalık aralarla sürdürülür. Dezavantajı ise; böbrek fonksiyonlarının ve kalbin izlenmesi gerekliliğinden peeling işleminin daha yavaş yapılmasıdır^{1,3,5}.

9. Baker Fenol Formülü ile Peeling: Mid retiküler dermis altına kadar penetre olarak keratolizis ve keratokoagülasyona yol açar. Derin peelingte ana formül olan Baker/Gordon formülü (Fenol %88 3 ml, Musluk suyu veya distile su 2 ml, Septisol likit sabun 8 damla, Kroton yağı 3 damla) dermisen içine tam yoğunluktaki %88 fenolden daha fazla penetre olur, çünkü %88'lik fenol proteinlerin hemen pıhtılaşmasına sebep olur ve bu da fenolün daha fazla penetrasyonunu engeller. Bu formülde %50-55'lik bir sulandırma mevcuttur. Sürfaktan bir madde olan septisol yüzey gerilimini azaltarak daha düzgün bir peelingi mümkün kılar. Kroton yağı fenolün emilimini arttıran epidermolitik bir maddedir. Deriye uygulanan fenolün çoğu (yaklaşık %70'i) yarım saat içinde emilir. Fenol kısmen karaciğerde detoksifiye edilir ve böbreklerden süzülerek atılır. Toksik dozlarda hepatik, renal ve kardiyopulmoner bozukluklara yol açabilmektedir. Miyokardiyal toksisiteden dolayı yüzün % 50'si veya daha fazlası 30 dakikadan daha kısa sürede fenole maruz kalırsa aritmiler gelişir^{1,3,5}.

İşlem lokal veya genel anestezi ile yapılır. Deri yağları su, sabun, alkol ve aseton ile giderilir. Yüz altı bölüme ayrılır. Kardiyak ve renal toksiteyi minimize etmek için her birim arasında 10-15 dakika ara verilerek toplam işlem 60-90 dakika sürecektir şekilde uygulanır. Peelingden sonra okluziv band uygulanabilir veya yüz kapatılmayıp sadece vazelin sürülebilir. Okluziv bandlarla yapılan maske 24-48 saat sonra çıkarılır. Reepitelizasyon 7-10 gün sonra başlamakta ve kozmetik maddelere 10-15 gün sonra izin verilmektedir. Peeling sonrası uzamış eritem, peteşi ve milia gelişebilir. 12-18 ay sonra peeling tekrarlanabilir³⁰.

Peeling Endikasyonları

1) **Pigmentasyon bozuklukları:** Melazma, Berlock dermatiti, postinflamatuar hiperpigmentasyon ve efelid gibi hiperpigmente lezyonlarda yararlı etkileri görülür. Ancak deri tipi IV ve daha yukarı olanlarda, hormon preparatı kullananlarda dikkatli olunmalı, peeling sonrasında güneşten çok iyi korunmalıdır. Nevüslerde peeling etkisizdir^{1,3,12,31,32}.

2) **Aktinik hasarlanma:** Solar keratoz, solar lentigo ve senil elastozis gibi foto yaşlanma belirtilerinde peeling yararlıdır. Ayrıca peelingde, güneşten kaynaklanan hafif ve orta derecedeki kırışıklıklarda, yüz hareketlerine bağlı ifade kırışıklıklarından ve uyku kırışıklıklarından daha iyi sonuç alınır^{1-5,29,33-35}.

3) **Cildin gençleştirilmesi** ve canlandırılmasının yanında estetik girişimlere hazırlık amacıyla peeling yapılır. Peelingten sonra dilate porlarda daralma ve deride sıkılaşıma görülür^{13,20,23,24}.

4) **Skarlar:** Çeşitli şekil ve derinlikteki depresse skarların ve hipertrofik skarların

tedavisinde değişen başarı oranlarıyla peeling uygulanmaktadır^{3,4,36,37,38}.

5) Akne vulgarise bağlı gelişen skarlar

6) **Diğer endikasyonlar:** Verrukalar, milia, poikilodermatoz değişiklikler, sebasöz hiperplazi, rozase, seboreik keratoz, dermatosis papüloza nigra ve kserozis tedavisinde peeling yararları görülür^{1,3-5,13}.

Peeling Kontrendikasyonları

Ciddi hepatik, renal veya kardiyak hastalıkları olanlarda fenolle peeling işlemi kesin olarak kontrendikedir. Relatif kontrendikasyonlar ise aşağıda sıralanmıştır^{1,3-5,30}

1) Fitzpatrick deri tipi sınıflamasına göre deri tipi 4-6 olanlarda pigmentasyon problemi yaşanabilir.

2) Tedavi alanında aktif herpes simplex.

3) Keloid oluşturmaya eğilim

4) İzotretinoin tedavisi alınmış olması: İzotretinoin tedavisi ve derin veya orta derinlikteki peeling işlemi arasındaki zaman aralığı 6-12 ay olmalıdır.

5) Kısa süre önce ameliyat (blefaroplasti, ritidektomi, liposuction) geçirilmiş olması.

6) HIV pozitifliği: İyileşme gecikebilir ve sekonder enfeksiyon için daha büyük risk vardır.

7) Kısa süre önce yüze radyoterapi uygulanmış olması: Derinin rejenerasyon yeteneğini bozabilir.

8) Sigara: Ağır sigara içilmesi iyileşmeyi engelleyebilir, skar riskini artırabilir ve kırışıklıkların tekrar ortaya çıkmasını hızlandırabilir.

9) Ruh sağlığının yerinde olmaması veya gerçekçi olmayan aşırı beklentilerin olması

10) Bu prosedürü tolere edebilecek fiziksel ve emosyonel stabil yapının olmaması .

Peeling Komplikasyonları

A. Sık görülenler aşağıdaki gibidir^{1,3-5,14,31,39}.

1) Pigmentasyon Değişiklikleri: Cilt tipi 1-3'te pigmentasyon problemi az iken tip 4'te sınır çizgileri (demarkasyon hattı) daha belirgin olabilir. Cilt tipi 6 olanlarda hiperpigmentasyon olabilir ancak fenolle peelingden sonra deri rengi açılır. Cilt Tipi 5 soyma sonrası prognozu en az tahmin edilebilen deri tipidir. Hiperpigmentasyon yüksek koruma faktörlü güneşten koruyucu kremlerin sürekli kullanımıyla kendiliğinden gerileyeceği gibi hidrokinon ve retinoik asit içeren kremlerle de giderilebilir. Peelingten sonraki 6 ay içinde kullanılan östrojen, oral kontraseptifler, fotosensitizan ilaçlar ve hamilelik hiperpigmentasyonu artırabilir.

Yukarıda bahsedilen pigment bozukluklarının yanında fenolle yapılan derin peeling sonrası depigmentasyon gelişebilir.

2) İnatçı eritem ve kaşıntı: Peeling sonrası oluşan eritem ve kaşıntı genellikle yüzeysel peelingten sonraki 1-30, orta derinlikteki peelingten sonraki 60 ve derin peelingten sonraki 90 gün içinde kaybolur. Eritem ve kaşıntının düzelmesi eş zamanlı olmayabilir. İşlem öncesi ve sonrası tretinoin, işlem öncesi isotretinoin kullanılmış olması, genetik faktörler ve alkollü içecekler eritemin süresini uzatabilir. Ayrıca hastanın soyulan kısımları eliyle erken kaldırması da uzamış eritem riskini artırır. Tedavide topikal hidrokortizon, oral antihistaminik, kısa bir süre sistemik steroidler kullanılır. Kozmetik kamuflej uygulanabilir.

3) Doku değişikliği: Her derinlikteki peelingten sonra genişlemiş porlar oluşabilir. Stratum korneumun yok edilmesinden dolayı oluşan bu olay geçicidir. Orta derinlikteki veya derin peelingten sonra telenjektazi oluşabilir.

4) Prematür soyulma: Sık görülen bir komplikasyon olup epitelizasyon tamamlanmadan elle manipülasyon sonucu soyulmuş derinin

kaldırılmasına bağlıdır. Postenflamatuvar hiperpigmentasyon, uzamış eritem ve sekonder enfeksiyon gelişebilir.

5) Gözyaşı ile kimyasal ajanın akması bir başka komplikasyondur.

6) Peeling Sonrası Depresyon: Tedavi gerektirebilir.

7) Akneiform erüpsiyon ve akne lezyonlarında geçici şiddetlenme ile birlikte milia gelişebilir.

B. Derin ve orta derinlikteki peelinglerde nadiren görülen yüzeysel peelingte ise çok ender olan komplikasyonlar aşağıdaki gibidir:

1) Skar Gelişimi: Hipertrofik, atrofik veya keloid olmak üzere üç tip skar gelişebilir. En sık perioral yerleşimli skar oluşumu gözlenir. Geçirilmiş yüz ameliyatı, geçmişte veya peeling sırasında devam eden isotretinoin kullanımı, herediter yatkınlık, dermiste aktinik hasar olması, cilt kalınlığı, peeling sonrası bakımın kalitesi gibi çok sayıda risk faktörü skar oluşumuna sebep olabilir. Hafif skarlar masajla veya kendiliğinden geçerler. Hipertrofik skar veya keloidler topikal steroidler veya intralezyonel triamsinolonla tedavi edilirler.

2) Ektropiyon: Yatkınlığı olan hastalarda oluşabilir

3) Enfeksiyon: TCA ve fenol solüsyonları bakterisidaldir. Oklüziv uygulamalar streptokokal ve stafilokokal folikülite sebep olabilir. Bu durumda penisilinaza rezistan antibiyotikler kullanılır. Kötü hasta bakımı sonucu gelişebilen Pseudomonas infeksiyonları siprofloksasin ile tedavi edilir. Peelingten 24 saat önce ve reepitelizasyon tamamlanıncaya kadar profilaktik olarak alınan asiklovirle (3x200 mg/g), bütün peeling çeşitlerinde, aktive olabilen herpes simpleks infeksiyonu önlenir.

4) Gecikmiş iyileşme

5) Katı CO₂ kullanıldığında soğuk ürtikeri gibi soğuk duyarlılığı reaksiyonları gelişebilir.

C. Fenolle yapılan derin peeling sırasında görülen komplikasyonlar: Başlıcaları; kardiyak aritmi, lariks

ödemi, hipotansiyon, solunum yetmezliği, toksik şok sendromu, böbrek yetmezliği gibi çok ciddi durumlardır. Serum elektrolit düzeylerinin izlenmesi, hiperhidrasyon, EKG monitörizasyonu gibi tedbirlerle bu komplikasyonlara erken müdahale edilebilir.

Sonuç

Yukarıda söz edildiği gibi birçok endikasyon için cildin değişik düzeylerine etki eden çeşitli peeling yöntemleri mevcuttur. Hastanın lezyonlarını, beklentilerini ve oluşabilecek yan etkileri dikkate alarak uygun peeling yöntemini seçmek, gerektiği durumlarda lazer ile cilt yenileme, dermasanding veya dermabrazyon gibi yöntemlerle beraber kullanmak tecrübe gerektirmektedir. Başarılı bir şekillerde uygulandığı sürece ve değişik avantajları olan yeni yöntemler geliştirildikçe peelingde olan ilgi giderek artacaktır.

Kaynaklar

1. Brody H. Chemical peeling. In: Moschella SL, Hurley HJ Eds.. *Dermatology* 3rd ed, Philadelphia, WB Saunders Co, 1992; 2483 –507.
2. Matarasso SL, Salman SM, Glogau RG, Rogers GS. The role of chemical peeling in the treatment of photodamaged skin. *J Dermatol Surg Oncol*, 1990; 16:945-54.
3. Oram Y: Kimyasal Soyucular. Editörler, Bostancı S, Özpoyraz M, Oram Y.(ed.) *Dermatolojik Cerrahi'de*. Adana: Çukurova Üniversitesi Basımevi, 1998;151-62.
4. Drake LA, Dinehart SM, Goltz RW. Guidelines of care of chemical peeling. *J Am Acad Dermatol*, 1995; 33:497-503.
5. Koçyiğit P, Bostancı S. Kimyasal peeling. *T Klin Dermatol*, 1997; 7:143-50.
6. Hruza GS, Fewkes JL. Surgery in Dermatology. In: Ed Fitzpatrick TB, Eisen AZ, Wolff K (eds). *Dermatology in General Medicine* . 4th ed. New York, Mc Graw Hill Book Company, 1993; 2917-37.
7. Brody HJ, Hailey CW. Medium depth chemical peeling of the skin: a variation of superficial chemosurgery. *Chemical peeling. J Dermatol Surg Oncol*, 1986; 12:1268-75.
8. Van Scott EJ, Yu RJ. Control of keralatinization with alpha-hidroxy acids and related compounds. 1. Topical treatment of ichthyotic disorders. *Arch Dermatol*, 1974; 110: 86-90.
9. Monheit GD. The Jessner's + TCA Peel: A medium-depth chemical peel. *J Dermatol Surg Oncol* 1989; 15: 45-50.
10. Van Scott EJ, Yu RJ. Actions of alpha hydroxy acids on skin compartments. *J Geriatr Dermatol* 1995;3:19-25.
11. Brody HJ. The art of chemical peeling. *J Dermatol, Surg Oncol*, 1989; 15:918-21.
12. Roenigk KR. Facial chemical peel. In: Baran R, Maibach HI, Wolff K *Textbook of Cosmetic Dermatology*. 2nd ed. London, Martin Dunitz Ltd, 1998;585-94.
13. Stagnone JJ. Superficial peeling. *J Dermatol Surg Oncol*, 1989; 15:924- 30.
14. Rubin MG: Chemical peels. In: (eds). Ratz JL, Geronemus RG, Goldman MP et al. *Textbook of Dermatologic Surgery* Philadelphia, Lippincott-Raven Publishers, 1998;485-97.
15. Sharqule KE, Al-Tikreety MM, Al-Mashhadani SA. Lactic acid as a new therapeutic peeling agent in melasma. *Dermatol Surg*. 2005;31(2):149-54.
16. Baumann L. Eken A. Kimyasal soyucular bölümü, Baumann L: *Kozmetik dermatoloji*. Türkiye klinikleri, 1.baskı, Ankara, 2003; 173-187.
17. Monheit G.D, Kayal J.D. Chemical peeling. In: Nouri K, Khouri S.L (eds): *Techniques in dermatologic surgery*, 1st ed, Spain: Mosby, chap 28, 2003; 233-45.
18. Cotellessa C, Manunta T, Ghersetich I, Brazzini B, Peris K. The use of pyruvic acid in the treatment of acne. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2004;18(3):275-8.
19. Ghersetich I, Brazzini B, Peris K, Cotellessa C, Manunta T, Lotti T. Pyruvic acid peels for the treatment of photoaging. *Dermatol Surg*, 2004 ;30(1):32-6.
20. Obagi ZE, Obagi S, Alaiti S, Stevens MD: TCA-based blue peel: A standardized procedure with depth control. *Dermatol Surg*, 1999; 25:773-80.
21. Safer LF. Regarding TCA-based blue peel. *Dermatol Surg*, 2000; 26:171.
22. Ditre CM, Nini KT, Vagley RT. Practical use of glycolic acid as a chemical peeling agent. *J Geriatr*

- Dermatol*, 1996; 4:2-7.
23. Van Scott EJ, Yu RJ. Alpha hydroxy acids: procedures for use in clinical practice. *Cutis*, 1989; 43:222-8.
 24. Murad H, Shamban AT, Premo PS: The use of glycolic acid as a peeling agent. *Dermatol Clin*, 1995; 13:285-307.
 25. Van Scott EJ, Yu RJ: Alpha hydroxyacids: therapeutic potentials. *Can J Dermatol*, 1989; 1:108-12.
 26. Wiest L. Chemical peels in aesthetic dermatology. *Hautarzt*. 2004;55(7):611-20.
 27. Kim SJ, Won YH. The effect of glycolic acid on cultured human skin fibroblasts: cell proliferative effect and increased collagen synthesis. *J Dermatol*, 1998; 25:85-9.
 28. Brody HJ. Variations and comparisons in medium-depth chemical peeling. *J Dermatol Surg Oncol*, 1989; 15:953-63.
 29. Lawrence N, Cox SE. A Comparison of the efficacy and safety of Jessner's solution and 35% trichloroacetic acid vs 5% fluorouracil in the treatment of widespread facial actinic keratoses. *Arch Dermatol*, 1995; 131:176-81.
 30. Stuzin JM: Phenol peeling and the history of phenol peeling. *Clinics in Plastic Surgery*, 1998; 25: 1-19.
 31. Yücel A, Özpoyraz M, Memişoğlu HR. The efficacy of chemical peeling with glycolic acid on the facial hyperpigmented lesions (Abstract: P-194) (8th JEADV Congress, 29 September- 03 October, Amsterdam) *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 1999; 12:199.
 32. Ekmekçi P, Bostancı S, Gürgey E. Melasma Tedavisinde Jessner Solüsyonu ve %35 TCA ile Yapılan Kimyasal Peeling Uygulamasının Etkinliği. *T Klin Dermatol*, 2001; 11:211-216.
 33. Van Scott E, Ditte MC, Yu RJ: Alpha hydroxyacids in the treatment of signs of photoaging. *Clin Dermatol*, 1996; 14:217-26.
 34. Erdi H: Yaşlanma izlerinin hafifletilmesinde kimyasal soyma işlemi . *Kozmetoloji*, 1998; 1:50-5.
 35. Funasaka Y, Sato H, Usuki A, Ohashi A, Kotoya A, Miyamoto K, Hillebrand G, Ichihashi M. The efficacy of glycolic acid for treating wrinkles: analysis using newly developed facial imaging systems with fluorescent illumination. *J Dermatol Sci*, 2001; 1:53-9.
 36. Ayhan S, Baran CN, Yavuzer R, Latifoğlu O, Cennetoğlu S, Baran NK. Combined chemical peeling and dermabrasion for deep acne and posttraumatic scars as well as aging face. *Plast Reconstr Surg*, 1998; 102:1238-46.
 37. Akçalı C, Erbağcı Z, Özgöztaş O. Atrofik akne skarlarının tedavisinde glikolik asitle peeling'in etkinliği. *T Klin Dermatol*, 2000; 10:175-183.
 38. Atzori L, Brundu MA, Orru A, Biggio P: Glycolic acid peeling in treatment of acne. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 1999; 2:119-22.
 39. Baker TJ, Stuzin JM, Baker TM. Skin Care agents and superficial peels. In: *Facial skin resurfacing*. ST Louis, Missouri, Quality Medical Publishing Inc., 1998; 62-84.

Yazışma adresi:

Yrd.Doç.Dr. Cenk AKÇALI
Mustafa Kemal Üniversitesi
Dermatoloji Anabilim Dalı
Antakya/Hatay

Pulmoner Karsinoid Tümör:İki Olgu Nedeniyle

Pulmonary Carcinoid Tumors: Report of Two Cases

İsmail HANTA, Yasemin SOYDAŞ

Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Balcalı - Adana - Türkiye

Geliş tarihi:29 Eylül 2005

Özet

Pulmoner karsinoid tümörler, nöroendokrin malign tümörler olup akciğer tümörlerinin %1-2'sini oluşturmaktadır. Histopatolojik özelliklerine göre tipik ve atipik olmak üzere ikiye ayrılır. Öksürük, ateş, yan ağrısı, bronkospazma neden olabilir ve bu nedenle diğer akciğer hastalıkları ile karışabilir. Nadiren salgılanan çeşitli nöropeptidlere bağlı karsinoid sendrom görülebilir. Bu yazıda farklı klinik ve radyolojik özelliklere sahip karsinoid tümörlü iki olgu sunulmuştur.

Anahtar sözcükler: Akciğer tümörleri, karsinoid tumor

Abstract

Carcinoid tumor is a neuroendocrine tumor and consist of 1-2% of all lung tumors. Carcinoid tumor is seperated as typical or atypical according to their histopathological characteristic. Carcinoid tumor may lead to cough, fever, chest pain, and bronchospasm and thus, it may be confused with other lung diseases. Rarely, carcinoid syndrome may encounter due to secreting of many neuropeptids. In this report, two cases of carcinoid

tumor is described having different clinical and radiological characteristics.

Key words: Lung tumors, carcinoid tumor

Giriş

Karsinoid tümörler nöroendokrin hücrelerden köken alan, özellikle gastrointestinal traktus, pankreas ve akciğerlerin tutulduğu bir neoplazmdir¹. Pulmoner karsinoid tümörler, tüm akciğer tümörlerinin yaklaşık %1-2' si kadardır. Malign kökenli olmalarına rağmen, sıklıkla benign özellik gösterirler. Histopatolojik olarak tipik ve atipik olmak üzere ikiye ayrılır. Hemoptizi, öksürük, tekrarlayan pulmoner enfeksiyonlar, ateş ,yan ağrısı, hırıltılı solunum en sık görülen semptomlardır. Paraneoplastik sendromlar sık olmamakla beraber cushing sendromu, karsinoid sendrom, ektopik GHRH sekresyonu görülebilir^{2,3}. Bu yazıda farklı klinik tablolarla karşımıza çıkan tipik ve atipik karsinoidli 2 olgu sunulmuştur.

Olgu-1

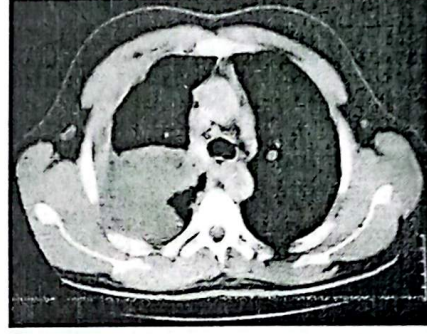
On sekiz yaşında sigara içmeyen kadın hasta Eylül 2003 tarihinde Ç.Ü.T.F. Göğüs hastalıkları Anabilim Dalı'na ateş, öksürük, balgam çıkarma,

hırıltılı solunum, nefes darlığı, öksürük yakınmasıyla başvurdu. Hastanın özgeçmişinde, yaklaşık 1 yıl öncede benzer şikayetlerinin olduğu ve pnömoni tanısı alarak tedavi olduğu öğrenildi. Fizik muayenesinde sol infraskapular bölgede solunum seslerinde azalma ve seyrek yüksek frekanslı raller, perküsyonla aynı bölgede matite mevcuttu. Diğer sistem muayeneleri normaldi. Yattığı süre içinde her gün olmamakla birlikte, zaman zaman fizik muayenesinde bilateral yaygın düşük frekanslı ronküsler saptandı. Hematolojik ve biyokimyasal parametreleri normal sınırlarda idi. Solunum fonksiyon testi normal olarak değerlendirildi. EKO kardiyografide patolojik bulgu saptanmadı. PA akciğer grafide; solda hiler dolgunluk ve periferinde pnömonik infiltrasyon vardı. Bilgisayarlı toraks tomografide; sol ana bronş içinde nodüler yumuşak doku dansitesi ve sol üst lop atelektazisi mevcuttu. Bronkoskopik incelemede, sol ana bronş girişinden 1-2 cm. ilerde bronşu tama yakın tıkayan üzeri düzgün sınırlı endobronşial lezyon görüldü. Bronkoskopik biyopsi ve lavaj örnekleri alındı. Patolojik inceleme sonucu tipik karsinoid tümör ile uyumlu geldi.

Olgu-2

28 yaşında 5 yıl günde 1 paket sigara içen erkek hasta; Ekim 2004'de başlayan sağ yan ağrısı, öksürük, ishal şikayetiyle kliniğimize başvurdu. Yatışından 10 gün önce öksürük, ateş, gece terlemesi, bulantı, kusma, diz ve ayak bileklerinde ağrısı olmaya başlamış. Fizik muayenede, sağ hemitoraks daha kabarıklık ve solunuma daha az katılıyordu, vibrasyon torasik sağda azalmıştı, aynı bölgede perküsyonda matite vardı ve sağ infraskapular bölgede solunum sesleri alınmıyordu. Diğer sistem muayeneleri doğaldı. Laboratuvar incelemede; ESR: 35 mm/saat, CRP: 107 idi. Diğer laboratuvar incelemeleri normaldi.

Solunum fonksiyon testi normal sınırlarda idi. PA akciğer grafide; sağda plevral efüzyon ile uyumlu dansite artışı mevcuttu. Toraks BT de sağda plevral efüzyon ve kitle şüphesi, komşu akciğerde kompresyon atelektazisi görüldü (şekil 1).



Şekil 1. Toraks BT'de sağ akciğerde kitle lezyon şüphesi ile birlikte plevral efüzyon.

Plevral sıvı eksuda vasfında ve lenfosit hakimiyeti vardı. Plevral sıvı sitolojisi ve biyopsi sonucu tanısal değildi. Bronkoskopik incelemede; sağ alt lob apikal segment girişi endobronşial lezyonla tıkalıydı. Buradan biyopsi ve lavaj alındı fakat tanısal değildi. Takipteki hastada ilerleyen dönemlerde bilateral ronküs saptandı. Karsinoid tümör olabileceği düşünülerek idrarda 5 hidroksi indol asetik asit gönderildi, negatif geldi. Hastanın açık plevra biyopsisi yapıldı ve patolojik inceleme sonucu atipik karsinoid tümör ile uyumlu geldi. Kemoterapi başlanan hasta halen takiptedir.

Tartışma

Malign nöroendokrin tümörlerden olan karsinoid tümör ilk defa 1888 yılında ileumda tariflenmiştir. Gastrointestinal sistem en sık görüldüğü yer olmakla beraber akciğerler kısmen sık görüldüğü yerlerdir ve karsinoid tümörlerin yaklaşık %25'i solunum sisteminde bulunmaktadır. Karsinoid tümörler, tüm akciğer tümörlerinin %1-2'sini oluşturmaktadır^{3,4}. Akciğerde sıklıkla santral ya da lob bronşu tutulumu görülmektedir.

Histopatolojik olarak iyi diferansiye, düşük mitoz oranı varsa tipik karsinoid ki olguların çoğunda tipik karsinoid görülmektedir, kötü diferansiye, yüksek mitoz oranı, nükleer pleomorfizm varlığında ise atipik karsinoid olarak isimlendirilir. Atipik karsinoid yüksek metastaz oranları bulunmaktadır⁵. Bizim olgularımızın histopatolojik incelemeleri sonucunda ilk olgunun tipik, ikinci olgunun ise atipik karsinoid olduğu saptanmıştır.

Karsinoid tümörde erkek-kadın dağılımı hemen hemen eşit iken 50 yaş altında, kadınlarda iki kat daha fazla görülmektedir. Bizim iki olgumuzun yaşlarının çok genç olduğu dikkati çekmiştir. Karsinoid tümörlerin çocukluk çağında en sık görülen primer akciğer neoplazması olduğu bildirilmiştir⁶.

Hastalarda en sık ateş, öksürük, balgam, hemoptizi ve göğüs ağrısı görülmektedir. Bazen astımı taklit edebilir ve sıklıkla bu hastalıkla karıştırılabilir^{7,8}. Akciğerin karsinoid tümörleri sıklıkla endobronşial yerleşim gösterdikleri için tekrarlayıcı postobstrüktif pnömoni ve ilgili semptomlar hastaların hikayesinde önemli bir özelliktir. Bazı olgular ise asemptomatik olabilir. Bizim her iki olgumuzda da benzer şikayetler mevcut olup özellikle ilk olguda tekrarlayan pnömoni olması dikkat çekici olmuştur. Nadiren bazı olgularda çok çeşitli nöropeptidlerin ve aminlerin (serotonin, bombesin, adrenokortikotropin gibi) salınımına bağlı olarak karsinoid sendrom görülmektedir. Karsinoid sendrom, yüzde kızarıklık, hipotansiyon ya da hipertansiyon, bronkokonstrüksiyon, ishal gibi semptomlar ile karakterizedir^{3,9,10}. Özellikle ikinci olguda yüzde kızarıklık, bronkospazm atakları, ishal gibi karsinoid sendrom bulgularının olduğu görülmüştür. Ancak idrarda 5-hidroksi indol asetik asit düzeyi normal olarak gelmiştir. Yine ektopik olarak ACTH salınımına bağlı olarak nadiren

Cushing's sendromu hastalığının seyri sırasında görülebilmektedir⁹.

Akciğer karsinoid tümörlerinin tanısında bronkoskopinin önemli bir yeri vardır. Bronşial karsinoidler bronkoskopik olarak düz, çilek kırmızısı ve polipoid endobronşial lezyonlar şeklinde görülmektedir. Bizim her iki olguda da benzer şekilde endobronşial lezyonlar mevcuttu. Bronkoskopik biopsi ile tanı konmaktadır. Bazı olgularda tümör dokusunun vaskülaritesinin fazla olması nedeni ile ciddi kanamalar ile karşılaşmaktadır⁴.

Karsinoid tümörler bölgesel lenf nodlarına, karaciğer, kemik, beyin, adrenal bez ve ovaryuma metastaz yapabilmektedir^{4,6}. Tedavide ise tipik karsinoidli olgularda cerrahi olarak lezyonun çıkarılması, atipik olgularda ve metastaz saptanan olgularda kemoterapi ve radyoterapi uygulanabilmektedir¹⁰. Bizim olgularımızdan birincisine cerrahi tedavi uygulanması planlanmış olup daha sonra hasta takibimizden çıkmıştır. İkinci olguya ise kemoterapi uygulanmıştır ve hasta yaklaşık iki yıldır takipte bulunmaktadır.

Tipik karsinoid ile atipik karsinoid ayrımı prognoz için çok önemlidir. Tipik karsinoidde 5 yıllık yaşam %87-100 arasında iken atipik karsinoidde daha kötü olup 5 yıllık yaşam %56-75 arasındadır³.

Bu yazıda, değişik semptomlarla ile karşımıza çıkan, akciğerin nadir görülen tümörleri arasında olan ve farklı klinik tabloları taklit edebilen karsinoid tümörün, özellikle tekrarlayan pnömoni olgularında ve genç yaştaki olgularda ayırıcı tanıda akılda tutulması gerektiği düşünülmüştür.

Kaynaklar

1. **Kaplan LM.** Endocrine tumors of the gastrointestinal tract and pancreas. In: Fauci A, Braunwald E, Isselbacher K, Wilson J, Martin J, Kasper D, Hauser S, Longo D.(eds). Harrison's Principles of Internal Medicine.1 baskı New York: Mc-Graw Hill, 1998;584-592.
2. **Keller S, Katarliya K.** Primary lung tumors other than bronchogenic carcinoma: benign and malignant. In: Fishman A. Fishman's Pulmonary Disease and Disorders. New York: Mc-Graw Hill, 1998;1836-1837.
3. **Hago R, de la Riviere A, Seldenrijk CA, van den Bosch JMM.** Update in pulmonary carcinoid tumors; A review article. Ann Surg Oncol, 2003;10(6): 697-704.
4. **Jeung MY, Gasser B, Gangl A, Charneau D, Ducroq X., Kessler R, Quolx E, Roy C.** Bronchial carcinoid tumors of the thorax: Spectrum of radiologic findings. Radiographics, 2002;22: 351-365.
5. **Fink G, Krelbaum T, Yellin A.** Pulmonary Carcinoid. Chest, 2001;119:1647-1651.
6. **Wang LT, Wilkins EW Jr, Bode HH.** Bronchial carcinoid tumors in pediatric patients. Chest, 1993;103: 1426-1428.
7. **Todd TR, Cooper JD, Weissberg D.** Bronchial carcinoid tumors: twenty years' experience: J Thorac Cradiovasc Surg, 1980;79: 532-536.
8. **Dusmet ME, McKneally MF.** Pulmonary and thimic carcinoid tumors. World J Surg, 1996;20: 189-195.
9. **Dierdorf SF.** Carcinoid tumor and carcinoid syndrome. Curr Opin Anaesthesiol, 2003;16(3): 343-347.
10. **Wirth LJ, Carter M, Janne P, Johnson B.** Outcome of patients with pulmonary carcinoid tumors receiving chemotherapy or chemoradiotherapy. Lung Cancer, 2004;44: 213-220.

Yazışma adresi:

Yrd. Doç. Dr. İsmail HANTA

Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi

Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı,

Balcalı/ Adana

Tel: 0 322 338 6060, 3399/3393

e-mail: ihanta@cu.edu.tr

Bilateral Parotis ve Submandibuler Gland Siyalolitiazisi

Bilateral Parotid and Submandibular Gland Sialolithiasis

L. Barlas AYDOĞAN, Süleyman ÖZDEMİR, Ülkü TUNCER, Levent SOYLU
Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Kulak Burun Boğaz Hastalıkları ABD-ADANA - Türkiye

Geliş tarihi: 26 Ekim 2005

Özet

Siyalolitiazis, tükrük bezlerinin sık rastlanan patolojilerinden olup submandibuler glandda %80-90, parotis glandda %5-20 sıklıkta gözlenir. Bilateral parotis ve submandibuler glandın her ikisini tutan siyalolitiazis çok nadir rastlanan bir durumdur. Bu çalışmada, bilateral parotis ve submandibular glandda siyalotiazis nedeni ile bilateral süperfisyal parotidektomi ve sol submandibuler gland eksizyonu yapılan hasta sunuldu. Nadir görülen bu olgu nedeniyle literatür gözden geçirilerek siyalolitiazis etiyojisi ve tedavisi tartışıldı.

Anahtar sözcükler: siyalolitiazis, parotis bezi, submandibuler bez, tükrük bezi

Abstract

Sialolithiasis is a common pathology of salivary glands and they occur %80-90 percent in submandibular gland, %5-20 percent in parotid

gland. However, sialolithiasis in bilateral parotid and submandibular glands is a rare entity. We have presented a patient with sialolithiasis in bilateral parotid and submandibular glands in this study. Bilateral superficial parotidectomies and left submandibular gland excision were performed in the treatment of the patient. The etiology and the treatment of sialolithiasis has been discussed with the review of literature.

Keywords: sialolithiasis, parotid gland, submandibular gland, salivary gland

Giriş

Siyalolitiazis tükrük bezlerinin sık rastlanan patolojilerindedir. Genel popülasyonda tükrük bezi taşlarının % 80 - 90'ı submandibuler glandda, %5 - % 20'si ise parotis glandda bulunur. Sublingual gland ve minor tükrük bezleri ise nadiren (% 1) etkilenir.^{1,2} Tükrük bezi taşlarının daha çok submandibuler bezlerde görülmesinin sebepleri şöyle sıralanabilir: (1) daha uzun kanalının olması, (2) yer çekimine karşı olan, daha

yavaş tükrük salgısı akımının olması, (3) yüksek tükrük kalsiyum içeriğinin olması, ve (4) daha fazla alkali ve visköz sekresyonun olmasıdır³. Submandibuler taşlara genellikle Wharton kanalında (% 75 - 80) rastlanılmasına rağmen, parotis taşları eşit oranda parenkim ve kanal yerleşimli olabilirler. Bilateral siyalolitiazis ise nadirdir^{2,3}.

Siyalolitlere bağlı semptomlar obstrüksiyonun yeri, derecesi ve tükrük salgılanma hızına, bez dokusunda enfeksiyonun bulunup bulunmadığına göre değişkenlik gösterir. Belirtiler ve yakınmalar yemek yerken ve sekretuar uyarıların arttığı dönemlerde belirginleşir. Çene ve dil altında, kulak memesi önünde ve altında ani şişmeler ve çok şiddetli ağrılar gelişir. Burada ağrı taşın kanalda oluşturduğu obstrüksiyonun derecesiyle doğru orantılı olarak artar. Eğer kanalda tam obstrüksiyon yoksa ağrı ve şişlik bir iki saat içinde kaybolur. Yineleyen uyarılar tabloyu aynı hale getirir⁴.

Literatür incelendiğinde bilateral submandibuler veya bilateral parotis bezlerinde siyalolitiazis nadir görülen olgu sunumları şeklinde rapor edildiği görülmektedir^{5,6,7}. Bununla birlikte simultane bilateral parotis ve submandibuler glandda siyalolitiazisin yayınlandığı tek bir olgu sunumu mevcuttur⁸.

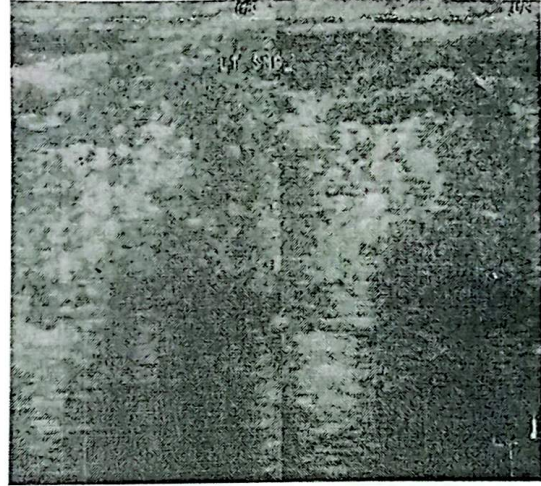
Bu çalışmada, aynı anda bilateral parotis ve submandibuler bezlerde siyalolitiazis tanısı ile kliniğimizde tedavi edilen hasta sunuldu.

Vaka Sunumu

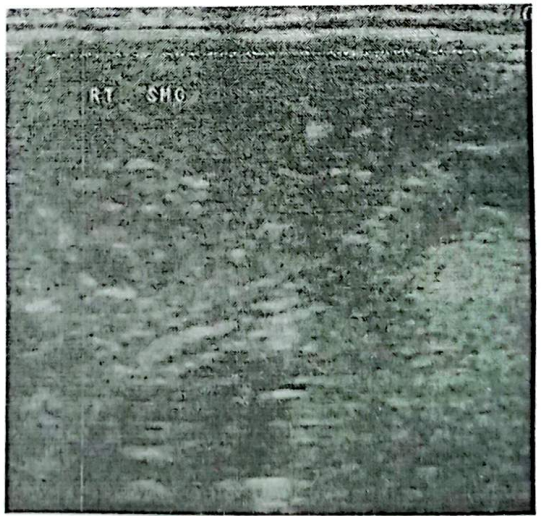
Yirmi dokuz yaşında erkek hasta kliniğimize, yaklaşık 3 yıldır sol kulak altında ve sol çene altında, 2 yıldır da sağ kulak altı ve çene altında gelişen sert, ağrısız, hareketsiz şişlikler ile başvurdu. Fizik muayenesinde sağ ve sol parotis lojunda yaklaşık 2x2 cm boyutlarında sert, fikse,

ağrısız kitle mevcuttu ve her iki submandibuler gland palpabl idi. Bunun dışında hastanın yapılan diğer kulak burun boğaz muayeneleri ve sistemik muayeneleri doğaldı.

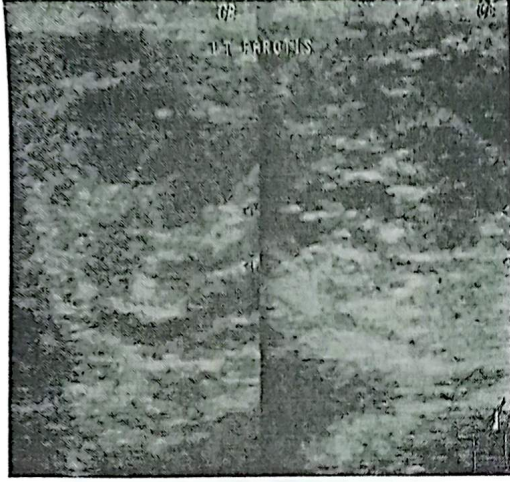
İstenen boyun ultrasonografi (USG) tetkikinde parotis ve submandibuler bezlerin normalden geniş olduğu ve parankimal eko yapılarının heterojen görünümde olduğu rapor edildi. Ayrıca bilateral parotis ve submandibuler glandların içinde en büyüğü 2 mm çapında çok sayıda taş görüldü ve duktuslar dilate görünümdeydi (Şekil 1-4).



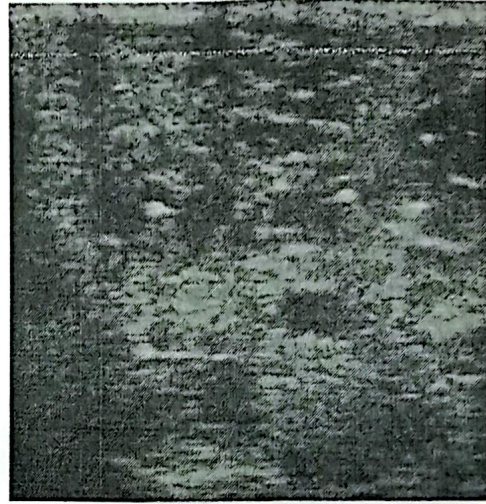
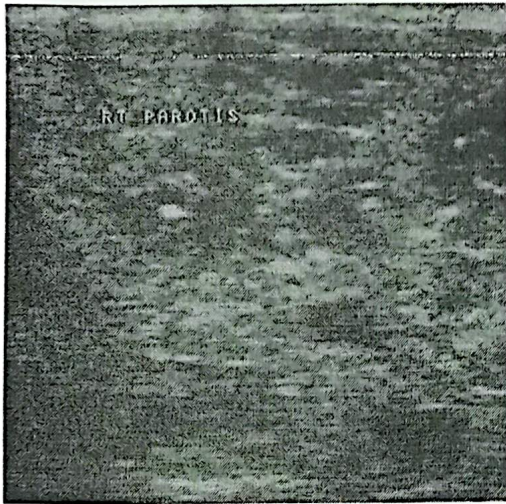
Şekil 1: Sol submandibuler glandın ultrasonografik incelemesi.



Şekil 2: Sağ submandibuler glandın ultrasonografik incelemesi.



Şekil 3: Sol parotis glandın ultrasonografik incelemesi.



Şekil 4: Sağ parotis glandın ultrasonografik incelemesi

Sağ ve sol parotis lojundaki kitlelerden ince iğne aspirasyon biyopsisi yapıldı. Patoloji sonucu "Kronik siyaloadenitis, sağ ve sol parotis" şeklinde rapor edildi.

Hastanın tam kan sayımı, biyokimyasal değerleri (Glukoz, ürik asit, SGOT, SGPT, BUN, kreatinin, sodyum, potasyum, klor, kalsiyum, fosfor, direk bilirubin, indirek bilirubin, total protein, kolesterol) ve parathormon düzeyi normal

sınırlardaydı. Viral enfeksiyon araştırmak amacıyla yapılan testlerde (HBs Ag, Anti HBs, Anti HIV, CMV) patolojiye rastlanmadı. Batın USG tetkikinde ise abdominal yapılar normal olarak raporlandı.

Bunun üzerine önce sağ tarafa süperfisyel parotidektomi, 3 ay sonra da sol tarafa süperfisyel parotidektomi ve sol submandibuler gland eksizyonu yapıldı. Hastanın postoperatif dönemde herhangi bir sorunu olmadı. Yirmidört ay sonraki takibinde de sağ submandibuler bezdeki şişlik aynı

boyutta devam etmekte ancak herhangi bir büyüme yoktu.

Tartışma

Literatür incelendiğinde, Perrotta ve arkadaşlarının⁸ 1978'de sundukları 57 yaşında bir bayan hastadaki, aynı anda hem bilateral parotis hem de bilateral submandibuler bezde siyalolitiyazis olgusu dışında, birkaç tane bilateral parotis bezinde veya bilateral submandibuler bezde siyalolitiyazis olgusuna rastlanmaktadır^{5,6,7,8}.

Tükrük bezi taşı oluşmasında nedenin tam olarak bilinmemesine karşın bazı düşünceler öne sürülmektedir: Siyalolitler organik ve inorganik çökeltilerdir. Siyalolit oluşabilmesi için öncelikle intraduktal bir jel formasyonuna gereksinim vardır. Jel üzerine glikoproteinler, mukopolisakkaridler, lipitler ve sellüler artıklardan oluşan organik; kalsiyum fosfat tuzları, fosfat ve karbonattan oluşan inorganik maddeler çökerek siyalolitleri oluşturur. Tükrük pH'ının artması, tükrük akım hızındaki azalmalar taş oluşmasına yardımcıdır⁴.

Tükrük bezi taşları genellikle kalsiyum karbonat ve kalsiyum fosfat içermekle birlikte, serum kalsiyum ve fosfat seviyesi ile siyalolitiyazis arasında ilişki gösterilememiştir⁹. Morfoanatomik faktörler (tükrük bezi kanalı stenozu, duktal epitelyal inflamasyon veya yaralanma gibi) kalsiyumdan zengin tükrük salgısına yol açarak taş oluşumunda rol oynarlar³. Epivatinos ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada; hiperkalseminin, nefrokalsinozis ve ürolitiyazisin aksine major tükrük bezlerinde taş oluşumu üzerinde çok az bir etkisi olduğu ratlar üzerinde gösterilmiştir¹⁰. Bizim olgumuzda da serum kalsiyum ve fosfat düzeyleri normaldi.

Son zamanlarda yapılan yayınlarda tükrük bezi taşlarının HIV enfeksiyonu ve CMV

enfeksiyonu ile bağlantılı olabildiği rapor edilmektedir. HIV enfeksiyonunda tükrüğün kimyasal bileşimindeki sodyum, klor, lizozim, peroksidaz, laktoferrin ve immünglobulin A seviyelerinde artma olduğu saptanmıştır^{5,11,12}.

Siyalolitiyazis etyolojisinde muhtemel rolü olan HIV enfeksiyonu, CMV enfeksiyonu, multipl myeloma, gut gibi bazı sistemik ve metabolik hastalıklar, siyalolitiyazis tanısı konulan her hastada araştırılması gereklidir. Sunduğumuz bu olguda yapılan biyokimyasal, hormonal ve viral tetkiklerde etyolojik bir faktörü düşündürecek herhangi bir bulgu saptanmamıştır.

Tam tıkanıklığa yol açmamış olan tükrük bezi taşlarının tedavisi öncelikle konservatif olmalıdır. Sık tekrarlayan tükrük bezi iltihaplanmalarında ise elektif olarak bezin çıkarılması önerilmektedir⁹. Bizim olgumuzda, yaklaşık iki yıl süren konservatif tedaviye rağmen, yakınmalarının artması üzerine en az semptomatik olan sağ submandibuler bez bırakılarak bilateral süperfisyel parotidektomi ve sol submandibuler bez eksizyonu yapıldı. Hastanın operasyon sonrası iki yıllık takiplerinde, aynı boyutta seyreden sağ submandibuler glanddaki şişlik harici herhangi bir problemi yoktu.

Kaynaklar

1. Bodner L. Salivarygland calculi: A diagnostic imaging and surgical management. *Compendium* 1993;14: 572 – 586.
2. Lustmann J, Regev E, Melamed Y. Sialolithiasis: A survey on 245 patients and a review of the literature. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 1990;19: 135 –138.
3. Williams MF, Salolithiasis. *Otolaryngol. Clin. North Am.* 1999; 32 (5): 819 – 834.
4. Yılmaz O. Tükrük bezi enfeksiyonları. *Koç C. Kulak Burun Boğaz Hastalıkları ve Baş Boyun Cerrahisi*. Ankara: Güneş Kitabevi, 2004; 855– 877.

5. Ottivani F, Galli A, Lucia MB, Ventura G. Bilateral parotid sialolithiasis in a patient with acquired immunodeficiency syndrome and immunoglobulin G multiple myeloma. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod, 1997; 83: 552 –554
6. Schubert Von J. Doppelseitige Steinbild in der Glandula parotis. Stomatologie DDR 1976;26:265-268.
7. Fesharaki R, Baloochy M, Sonbolastan M, Fotuhi A. Parotid gland calculi: Report of a case. J Laryngol Otol, 1979; 93: 737 –739.
8. Perrotta RJ, Williams JR, Selfe RW. Simultaneous bilateral parotid and submandibular gland calculi. Arch Otolaryngol, 1978; 104: 469–470.
9. Essential otolaryngology: Head and neck surgery/ [edited by] K.J. Lee - 8th ed. p: 545 –546.
10. Epivatinos A, Tsougas M. The effect of the hypercalcemia on the major salivary glands of the rat. Stomatologia Athenai, 1991; 47: 306 – 313.
11. Wax TD, Layfield LJ, Zaleski S, Bhargava V, Cohen M, Lyerly HK, et al. Cytomegalovirus sialoadenitis in patients with acquired immunodeficiency syndrome: a potential diagnostic pitfall with fine-needle aspiration cytology. Diagn Cytopathol, 1994;10:169-172.
12. Van Vooren JP, Farber CM, Daelemans P, Delforge ML, Liesnard C. Acute Sjögren-like syndrome as the first manifestation of generalized CMV infection in a patient with AIDS. J Laryngol Otol, 1995;109:113-114.

Yazışma adresi:

Doç.Dr. L. Barlas AYDOĞAN

Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi KBB ABD

01330 Balcalı/ADANA

Tel: 0322 3386527

Fax: 0322 3386527

e-mail: lbyaydogan@mail.cu.edu.tr

Bir Olgu Nedeniyle Asemptomatik Diyafragma Evantrasyonu

Asymtomatic Diaphragm Eventration Caused By A Case

¹ Neslihan BOYAN, ²Ayşe Kubat ÜZÜM, ³Şenay DEMİR

¹Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Anatomi Anabilim Dalı, ADANA- Türkiye

² Sağlık Bakanlığı İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi 3. Dahiliye Kliniği, İSTANBUL- Türkiye

³Başkent Üniversitesi Adana Araştırma ve Uygulama Hastanesi Radyoloji,ADANA- Türkiye

Geliş Tarihi: 21 Kasım 2005

Özet

Diyafragma evantrasyonu, abdominal organların toraks içerisine herniye olmasına neden olabilen, diyafragmanın bir kısmının anatomik ve fonksiyonel eksikliğidir. Konjenital ve edinsel olarak sınıflandırılır. Edinsel diyafragma evantrasyonu inflamasyon veya travma sonucu frenik sinirin yaralanmasına bağlı olarak görülür. Eğer evantrasyon, bir hemidiyafragmanın tamamını etkilemiş ise veya bilateral ise solunum sıkıntısına yol açabilir. Ancak geniş evantrasyonlar bile asemptomatik olabilir. Altmışdört yaşındaki erkek hastada sağ diyafragma evantrasyonu, rutin akciğer grafisinde rastlantısal olarak bulunmuştur. Çalışmamızda, yaklaşık 40 yıldır asemptomatik seyreden diyafragma evantrasyonu olan bu olgu sunulmuştur.

Anahtar sözcükler: Diyafragma evantrasyonu, edinsel, asemptomatik

Abstract

Diaphragm eventration is an anatomical or functional deficiency of part of the diaphragm, allowing abdominal contents to herniate into the chest. It is classified as congenital and acquired. The acquired type of eventration is due to injury of the phrenic nerve as a result of inflammation or external trauma. If eventration affects the whole of hemidiaphragm or is bilateral then respiratory distress may ensue. Even, large eventrations may be asymptomatic.

A 64-year-old man with an eventration of the right diaphragm, which had been accidentally found with routine chest roentgenogram . In our study, this case of asymptomatic diaphragm eventration approximately along 40 years was presented.

Key words: Diaphragm eventration, acquired, asymptomatic

Giriş

Diyafragmanın tamamının veya bir kısmının toraks içerisine olan elevasyonu diyafragma evantrasyonu olarak tanımlanır^{1,2}. Diyafragma evantrasyonu diyafragma hastalıklarının % 5'ini oluşturur. Konjenital veya edinsel olabilir. Konjenital diyafragma evantrasyonu, erken embriyonik dönemde pleuroperitoneal membranın muskularizasyonunun tamamlanmaması veya oluşmaması sonucu gelişir. Pulmoner hipoplazi, barsak malrotasyonu, çeşitli kardiyak anomaliler gibi konjenital anomalilere eşlik edebilir. *Toksoplazma* veya *Sitomegalovirus*'ün neden olduğu konjenital enfeksiyonlar gibi etyolojik faktörler sonucu gelişebilir^{2,3}. Konjenital diyafragma evantrasyonu, küçük veya tüm hemidiyafragmayı kapsayacak kadar geniş olabilir ve mutlaka pleuroperitoneal membran bulunur². Konjenital olan tip, keseli diyafragmatik herni ile benzer semptomlar verebileceğinden her iki durum birbiri ile karışabilir. Edinsel diyafragma evantrasyonu, inflamasyon veya eksternal travma sonucu frenik sinirin yaralanmasına bağlı olarak gelişir. Frenik sinir yaralanması en sık doğum travması ile oluşur. Birçok konjenital sanılan lezyon, doğum sırasında oluşan frenik sinir zedelenmesine bağlı olabilir. Ayrıca boyun ve mediastinum ameliyatları sırasında da yaralanma olabilir. Bunun yanı sıra tümör infiltrasyonunda, bazı demiyelinizasyon hastalıklarında, neoplazilerde, üremide, kurşun nöropatilerinde, postenfeksiyöz nöropatilerde, brachial plexus gerilmesine bağlı oluşan yaralanmalarda veya nöritlerde de frenik sinir paralizi görülebilir^{4,5}. Erişkinlerde tek taraflı diyafragma paralizi veya evantrasyonu her zaman belirgin solunumsal semptomlar vermez. Bu gruptaki hastaların cerrahi tedavisi için kesin endikasyonlar oluşmamıştır⁶.

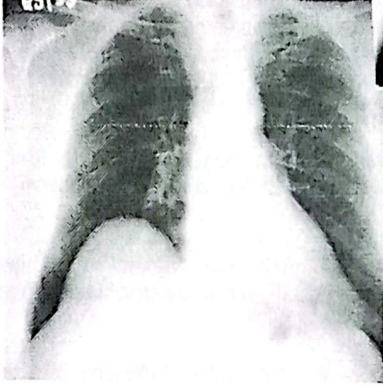
Bu yazıda yüksek ateş ve alt ekstremitelerde kızarıklık şikayeti ile başvurup diyafragma evantrasyonu saptanan bir olgu sunulmuştur.

Olgu

Altmışdört yaşında erkek hasta halsizlik, her iki bacakta ağrı, kızarıklık, yürüme güçlüğü ve ateş şikayeti ile İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi Dahiliye Polikliniğine başvurdu. Özgeçmişinde; 28 yaşında yüksekte düşme ve 40 yaşında nefrolitiazis öyküsü vardı. Anamnezden hastanın çiftçi olduğu ve iki haftadır ayaklarının kirli sularla temas ettiği öğrenildi. Üç gün önce başlayan halsizlik, bacaklarda ağrı, titreme ile yükselen ateş şikayeti vardı. Fizik muayenede, genel durumu orta, şuuru açıktı. Ateş, 39 °C, ödem, ikter, siyanoz yoktu. Kan basıncı, 125/60 mmHg, nabız, 120/dak idi. Kardiyovasküler sistem muayenesinde, S1, S2 ritmik, taşikardik, ek ses, üfürüm yoktu. Solunum sistemi muayenesinde, solunum sayısı 20/dak idi. Her iki hemitoraks solunuma eşit katılıyordu. Ral, ronkus, wheezing yoktu. Gastrointestinal ve genitoüriner sistem muayenelerinde de patolojik bulgu saptanmadı. Kas iskelet sistemi muayenesinde, her iki alt ekstremitelerde ayak bileğinden femur 1/3 distal kısma kadar devam eden ısı artışı, hassasiyet ve damar traseleri boyunca devam eden eritem mevcuttu. Bilateral inguinal bölgede 1 cm'den küçük birkaç adet hassas lenfadenopati palpe edildi.

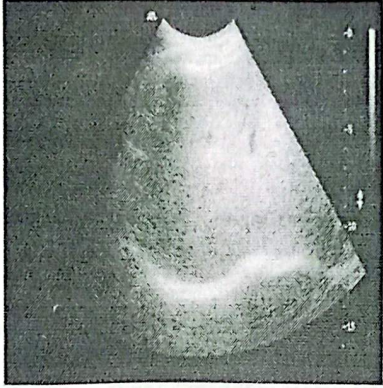
Hematolojik değerlendirmede, lökosit 19 500/uL, hemoglobin, 13 g/dl, hematokrit, % 40, trombosit, 340 000 uL, sedimentasyon, 87 mm/sa, hsCRP (yüksek sensitiviteli c-reaktif protein), 48 mg/dl, glukoz, 101 mg/dl, BUN (kan üre nitrojen), 16 mg/dl, kreatinin 1.0 mg/dl idi. Diğer biyokimyasal tetkikler ise normaldi. Çekilen

posteroanterior akciğer grafisinde, kardiyotorasik indeks fizyolojikdi. Her iki kostodiyafraqmatik sinüsler açık, sağ diyafragmada evantrasyon mevcuttu (Şekil 1).



Şekil 1. Posteroanterior akciğer grafisinde sağ diyafragma evantrasyonu dikkati çekmektedir.

Parankimde infiltrasyon yoktu. Abdominal ultrasonografide sağ subdiyafragmatik lokalizasyonda ya da karaciğer parankiminde herhangi bir kitlesel lezyon saptanmadı. Karaciğer parankim ekojenitesi yağlanma lehine diffüz olarak artmıştı. (Şekil 2).



Şekil 2. Sağ diyafragma evantrasyonu olan olgunun karaciğer ultrasonografisi.

İdrar ve hemokültür örnekleri alındıktan sonra lenfanjit ön tanısı ile prokain penisilin (2 x 800.000 u), parasetamol (3 x 500 mg) tedavisi başlanarak hasta yatak istirahatine alındı. Tedaviden 48 saat sonra hastanın ateşi düştü, fizik muayene bulguları

geriledi. Hemokültürde A grubu β hemolitik streptokok üredi.

Hastanın anamnezi yeniden gözden geçirildiğinde 28 yaşında iken yüksekte göğsünün üzerine düştüğü, ancak o dönemde herhangi bir tıbbi müdahale yapılmadığı, sadece yatak istirahatine alındığı öğrenildi.

Tartışma

Diyafragma, cavitas thoracis ile cavitas abdominalis'i birbirinden ayıran kubbe biçimli, kas ve fibröz zarlardan oluşmuş bir septumdur. Toraks boşluğuna doğru konvektir. Diyafragma, kalp kasından sonra insan vücudunun en önemli ikinci kasıdır. Fizyolojik olarak inspirasyonun en önemli kısmından sorumludur⁶⁻¹¹. Diyafragmanın normal fizyolojik hareketlerinin kaybı hem çocuklarda hem de yetişkinlerde solunum dinamiklerinde bozulmaya neden olmaktadır. Diyafragmanın bir kısmının fonksiyonel veya anatomik yapısının eksikliğinde abdominal organlar toraks içerisine herniasyon gösterebilir ve bu durum normal radyografik görüntüde değişikliklere sebep olabilir^{10,11}. Diyafragma evantrasyonu özellikle yenidoğan ve çocuklarda şiddetli solunum yetmezliğine neden olurken, yetişkinlerde semptomlar daha hafiftir^{6,12}. Total tip diyafragma evantrasyonu sıklıkla sol tarafta görülürken, parsiyel tip çoğunlukla sağ tarafta görülmektedir. Parsiyel olanların yarısı asemptomatiktir. Diğerleri çeşitli derecede solunum sistemine ait bulgular ile kendini belli ederler. Kronik öksürük, rekürren solunum yolu infeksiyonu ve egzersiz intoleransı en sık semptomlardır. Fizik muayenede alt kostal çekilmeler patognomoniktir. Dispne, takipne, siyanoz, trakea ve kalbde pozisyon değişikliği, wheezing saptanabilir¹³. Solunum sistemi semptomlarının yanı sıra dolaşım sistemi, abdominal veya bunların kombinasyonu şeklinde

de olabilir. Bazen geniş evantrasyonlar bile aseptomatik olabilir. Direk akciğer grafisinde diyaframanın yüksek görülmesi ile şüphelenilir. Ultrasonografi veya floroskopi ile, o taraf diyaframanın solunuma zıt (paradoks) hareket ettiği saptanır ve kesin tanı konulur. Aseptomatik olanlarda cerrahi girişim gerekmez iken, geniş evantrasyonlarda, özellikle respiratuar semptomların şiddetli olduğu vakalarda plikasyon yapılır^{13,14}. Sağ diyaframanın evantrasyonunda, karaciğer ve ince barsaklar sağ torasik kaviteye doğru yer değiştirebilir. Bu durumda safrakesesi disfonksiyonu görülebilir^{12,14,15}.

Lenfanjit nedeni ile başvuran, rastlantısal olarak diyafragma evantrasyonu saptanan 64 yaşındaki hastamızın solunum sistemine ait herhangi bir şikayeti yoktu. Hasta askerlik döneminde çekilen akciğer grafisinin normal olduğunu belirtiyordu. Diyaframadaki evantrasyonun genç yaşta geçirdiği travmaya bağlı geliştiğini ve yaklaşık 40 yıldır aseptomatik seyrettiğini düşündük. Hastadaki evantrasyonun sağ tarafta bulunması ve parsiyel olması aseptomatik bir seyir göstermesi ile uyumludur.

Kaynaklar

1. Hines MH. Video-assisted diaphragm plication in children. *Ann Thorac Surg*, 2003; 76: 234-236.
2. Yang IJ. Left diaphragmatic evantration diagnosed as congenital diaphragmatic hernia by prenatal sonography. *J Clin Ultrasound*, 2003; 31:214-217.
3. Ratan SK, Grover SB, Kulsreshtha R, Puri V, Puri A. Left diaphragmatic evantration with a suprapubic spleen: Report of a case. *Surg Today*, 2001; 31: 184-186.
4. Singh G, Bose SM. Agenesis of hemidiaphragm in adults (review). *Aust N Z J Surg*,1993;63(4):327-328.
5. Gibson GJ. Diaphragmatic paresis: pathophysiology, clinical features, and investigation (review). *Thorax*, 1989; 44 (11): 960-970.
6. Oğuzkaya F, Bilgin M, Akçalı Y, Kahraman C, Şahin A. Erişkinlerin tek taraflı diyafragma paralizisi ve evantrasyonunda diyafragma plikasyonu. *Türk Göğüs Kalp Damar Cerrahisi Dergisi*, 1998; 6 (2): 163-167.
7. Dere F. Anatomi Atlası ve Ders Kitabı. (Cilt 1). 5. Baskı, İstanbul: Adana Nobel Tıp Kitabevi. 1999: 227.
8. Netter F. The Ciba Collection of Medical Illustrations. Digestive System, Lower Digestive Tract. 1962;(3): 21.
9. Netter F. The Ciba Collection of Medical Illustrations. Respiratory System, Volume 7, 1980, 12, 110.
10. Salmons S. Muscle. In: Williams PL, Bannister LH, Berry MM, Collins P, Dyson M, Dussek JE, Ferguson MWJ, eds. *Gray's Anatomy*. 38th edition. London: ELBS with Churchill Livingstone, 1995: 815-819.
11. Gierada DS, Slone RM, Fleishman MJ. Imaging evaluation of the diaphragm (review). *Chest Surg Clin N Am*. 1998; 8 (2): 237-280.
12. Watanabe S, Shimokawa S, Fukueda M, Kinjyo T, Taira A. Large evantration of diaphragm in an elderly patient treated with emergency plikation. *Ann Thorac Surg*. 1998; 65(5): 1776-1777.
13. Hiçsönmez A. Çocuk Cerrahisi. In: Sayek I (ed.) *Temel Cerrahi*. 2. baskı. Ankara: Güneş Kitabevi, 1996, 1639-1679.
14. Como JJ, Cohen-Kashi J, Alhindawi R. Posttraumatic diaphragmatic evantration. *J Trauma*. 2004; 56(5): 1149-1151.
15. Rubinstein ZJ, Solomon A. CT findings in partial evantration of the right diaphragm. *J Comput Assist Tomogr*. 1981; 5(5): 719-721.

Neslihan Boyan ve ark.

Yazışma adresi:

Öğr. Gör. Dr. Neslihan BOYAN
Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi
Anatomi Anabilim Dalı
01330 Balcalı, ADANA.
Tel: 0 322 338 60 60/3489
e-mail: nboyan@cu.edu.tr

Modülasyonlu Manyetik Alanın Deneysel Oluşturulan Diyabetli Sıçanların Diyafram Kasları Üzerine olan Histolojik Değişimleri

The Histological Alterations of AC Magnetic Field on Diaphragmas of Rat Induced by Experimental Diabetes

¹Ayşe DEMİRKAZIK, ²Ufuk METE, ³Mustafa EMRE, ³Aykut PELİT, ³Ismail GÜNAY

¹Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı, Adana - Türkiye

²Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Histoloji Anabilim Dalı, Adana - Türkiye

³Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyofizik Anabilim Dalı, Adana - Türkiye

Geliş Tarihi: 03 Ocak 2006

Özet

Çalışmanın amacı, streptozotosin (STZ) ile oluşturulan diyabetli sıçanların diyafram kaslarında meydana gelen histolojik değişiklikler üzerine modülasyonlu manyetik alanın etkilerini belirlemektir. Çalışmada 20 adet Wistar albinos türü erkek sıçan kullanıldı. Bunlardan diyabetsiz grup, manyetik alan uygulanmamış kontrol (K, n=5) ve manyetik alan uygulanmış gruplar (KMA, n=5); diyabetli grupta manyetik alan uygulanmamış (D, n=5) ve manyetik alan uygulanmış gruplar (DMA, n=5) olarak yeniden ikiye bölünerek dört grup oluşturuldu. Diyabet grupları tek doz STZ (45 mg/kg) i.v. (juguler ven) enjeksiyon ile oluşturuldu. Kontrol (K) ve kontrol manyetik alan (KMA) gruplarına ise aynı hacimde tamponlanmış 0,1 M soğuk sitrat enjeksiyonu yapıldı. KMA ve DMA grupları 5.0 mT şiddetinde, 50 Hz frekanslı manyetik alan oluşturulan selenoid içinde her gün 165 dakika (30 dk çalışan 15 dk susan pulsarla) bırakıldı. K ve D grupları ise aynı şekilde her gün aynı saatlerde 165 dk manyetik

alan uygulanmamış ama benzeri selenoid içine bırakıldı. Bir aylık süre sonrasında intrakardiyak kan alınarak kan glikoz değerleri, dekapite edildikten sonra diyafram kasında elektron mikroskopik (EM) inceleme sonucunda bazı histolojik değişiklikler belirlendi. Diyabetik diyafram kası histolojisinde sarkolemma düzensizliği, çok sayıda lipid damlacıkları ve vakuoler yapılar rastlanıldı. DMA grubunda ise lipid damlacıklarının sayısında azalma, sarkolemmada düzleşme ve vakuoler yapılar rastlanılmamıştır.

Sonuç olarak, uyguladığımız STZ ile oluşturulan diyabet modeli ile bozulan diyafram kas histolojisi, modülasyonlu manyetik alanın diyafram kası histolojisinde iyileştirme sağladığı görülmüştür.

Anahtar sözcükler: Manyetik Alan, diyabet, diyafram, histolojik değişimler, sıçan

Abstract

Aim of the study is to determine effects of modulation magnetic field on histological alterations of streptozotocin induced diabetic rat diaphragm muscles. In this study, twenty Wistar type albino rats were used (N=20). Nondiabetic groups were divided two groups. One of them were non-diabetic Wistar rats and not exposed to modulation magnetic field was called control (C, N=5) but the rats in control group were placed just like they were in solenoid model for 165 minutes long (C is also sham of CMF group), the other one were non-diabetic rats of exposed to modulation magnetic field (MMF) (CMF, n=5). Diabetic groups Wistar rats were divided into two groups was induced by a single jugular vein injection of streptozotocin (STZ) (45 mg/kg body wt) dissolved in a citrate-buffered vehicle (pH 4.5). The one exposed to MMF 165 minutes (30 minutes working, 15 minutes unworking) a day was called diabetic-magnetic field (DMF, N=5) and the other group not exposed to the modulation magnetic field, was called diabetic (D, N=5) and again the rats were placed like they were in solenoid model for 165 minutes (D is also sham of DMF group). Groups of C and CMF were induced by a single jugular vein injection 0.1 M sodium citrate buffer alone (pH 4.5). After one-month study period intracardiac non-fasting blood was taken to determine the final plasma glucose concentration. Histological alterations were determined for examining electron microscopy on diaphragm muscles. The main histological changes resulting from diabetes were detected disorganization sarcolemma, containing numerous lipid droppers accumulation and vacuozalition. Diaphragm muscles of DMA group were detected become

less number of lipid droppers accumulation and weren't observed vacuozalition.

As a result, modulation magnetic field has caused the values of the histological alterations of diaphragm muscle of the diabetic come closer to those of the control group.

Keywords: Magnetic field, diabetes, diaphragm, histological alteration, rat.

Giriş

Manyetik alan (MA) doğal olarak çevremizde bulunan ya da elektrik akımlarıyla oluşturulabilen fiziksel bir kuvvettir. Araştırmalar biyolojik sistemlerin manyetik alan tarafından etkilendiğini göstermektedir.¹⁻⁴ MA canlıları hangi şiddet ve frekanslarda, nasıl ve ne ölçüde etkilediğine dair etki mekanizmaları, henüz tam olarak açıklanamamış konular arasındadır. Manyetik alan ile canlı sistemler arasındaki biyolojik etkileşim mekanizmasını aydınlatmak üzere pek çok çalışma yapılmıştır⁵⁻¹⁰. Deneysel bulgular MA'nın öncelikle, hücre membranını, pankreatik hücrelerden insülin moleküllerinin salınımını, kolesterol, trigliserid ve kan glikoz seviyesini etkilediği gösterilmiştir; diyabetik hastaların yara tedavilerinde de MA'nın kullanıldığına dair çalışmalar vardır¹¹⁻¹⁴.

Diyabetes Mellitus çevresel ve genetik birçok faktörden etkilenecek oluşmuş, kronik bir hiperglisemi durumudur. Hiperglisemi, pankreatik beta hücrelerinden salınan insülin hormonunun yokluğu, azlığı veya insülin reseptörlerinin cevapsızlığı sonucu meydana gelir. Diyabetin iskelet kası üzerine ultrastrüktürel seviyede etkileri mitokondria kristallerinde azalma, yavaş oksidatif liflerde lipid birikimi, hızlı glikolitik liflerde sarkoplazmik retikulum ve T-tübüllerde hasara yol

açığının ileri süren çalışmaları vardır¹⁵⁻¹⁶. Yapılan literatür incelemesinde diyabetli diyafram kasların histolojik yapıları üzerine manyetik alanın etkilerinin olduğu bir çalışmaya rastlanmamıştır. Bu noktadan hareketle çalışmamızın amacı, streptozotosin ile oluşturulan diyabetli sıçanların diyafram kaslarında meydana gelen histolojik değişikliklere modülasyonlu manyetik alanın etkilerini belirlemektir.

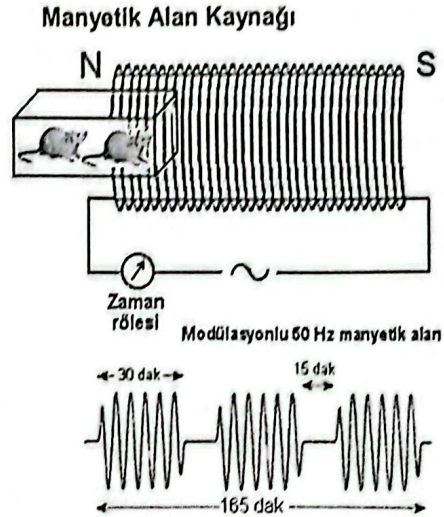
Gereç ve Yöntem

Çalışmada başlangıç ağırlıkları 250-300 g arasında değişen Wistar türü albino erkek sıçanlar kullanılmıştır. Bu hayvanlar Çukurova Üniversitesi Tıbbi Bilimler Deneysel Araştırma ve Uygulama Merkezinden temin edildi. Denekler araştırma süresince çelik kafeslerde (50×34×17 cm), her kafeste en fazla 5 hayvan olacak şekilde tutulmuştur. Toplam 20 deney hayvanı çalışmada kullanılmıştır. Hayvanlar final deneylerine dek istedikleri kadar su içip yem yiyebilmişlerdir. Barındırıldıkları oda, 12 saat aydınlık 12 saat karanlık olacak şekilde ayarlanmıştır.

Denekler önce diyabetli ve diyabetsiz olmak üzere ikiye ayrıldı. Daha sonra, diyabetsiz grup manyetik alan uygulanmamış kontrol (K,n=5) ve manyetik alan uygulanmış gruplar (KMA,n=5); diyabetli grup ta manyetik alan uygulanmamış (D,n=5) ve manyetik alan uygulanmış gruplar (DMA,n=5) olarak yeniden ikiye bölünerek dört grup oluşturuldu.

Sıçanlarda diyabet, ketamin +xylazine anestezi kombinasyonu altında juguler venden 0,1 M soğuk sitrat tampon solüsyonu (pH =4,5) içinde çözülmüş STZ (45 mg/kg) verilerek oluşturulmuştur. Kontrol grubundaki hayvanlara ise aynı hacimde 0,1 M soğuk sitrat tampon enjeksiyonu yapılmıştır. Enjeksiyondan sonra tüm hayvanların idrar glikoz düzeyleri 48-72 saat içinde

İdrar stripi kullanılarak test edilmiştir. Diyabetli gruplar idrar stripi testi renk değişimi gerçekleşince deneye alınmışlardır ve final deneyi öncesi alınan kardiyak kan glikoz ölçümü ile final tokluk kan glikoz düzeyleri belirlenmiştir¹¹.



Şekil 1. Sıçanların modülasyonlu manyetik alana yerleştirilmelerinin şematik olarak gösterilmiştir. Alttaki 30 dakika uygulama ve 15 dakika susma süresiyle 165 dakika süresince sıçanların etkisinde kaldıkları manyetik alanın biçimi gösterilmektedir.

Araştırmada, bölümümüzde geliştirilen ve daha önceki çalışmalarımızda da kullandığımız manyetik alan modülasyonlu manyetik alan oluşturmak üzere alternatif akım sağlayan güç kaynağı ve bir adet selenoid kullanıldı^{8,18}. Manyetik alanı oluşturan selenoid, yalıtıkan bir madde olan fiber çatıdan yapılmış olup, 400 mm boyunda 210 mm çapında ve silindirik şeklindedir. Bu silindirik üzerine 1,4 mm kalınlığında yalıtılmış bakır telden 1400 sarım sarıldı. Bu şekilde yapılan selenoid, çıkış voltajı değiştirilebilen güç kaynağına bağlandı. Uygulamada, yönleri kuzey-güney doğrultusunda olan 5.0 mT şiddetinde, 50 Hz frekanslı manyetik alan kullanıldı. Selenoid, içinde sıçanların bulunduğu pleksiglas kutu ve manyetik alan uygulama protokolü Şekil 1'de şematik olarak gösterilmiştir.

Manyetik alan Uygulanması ve Sham Grubu

Manyetik alan şiddeti, Phywe marka digital teslametre ile ölçüldü. Deney hayvanları, manyetik alan uygulanmak üzere, 3 mm kalınlığında şeffaf pleksiglastan yapılmış ve her biri 5 adet sıçan barındırabilen özel kafeslere (400×170×130 mm) yerleştirildiler. Manyetik alana bırakılan diyabetli ve diyabetsiz gruplar (DMA ve KMA) bir ay süreyle günde, aynı saatlerde 165 dakika boyunca modülasyonlu manyetik alana maruz bırakıldı. Sıçanların manyetik alana maruz bırakılması esnasında selenoidin sıcaklığı sık sık ölçülerek 25 ± 1 °C de tutuldu.

Manyetik alan uygulanmayan gruplar (K ve D), yani Sham veya Kontrol grubu, aralarında 3 m mesafe olup, topraklanmış metal bir ekranla birbirinden ayrılmış aynı odada, manyetik alan uygulanmış sıçanlar gibi, her gün aynı saatlerde, aynı sürelerde, aynı pleksiglas kutuda, selenoid benzeri bir silindir içinde manyetik alan uygulanmaksızın tutuldular.

Histolojik Çalışmalar

Sıçanlar, ketamin +xylazine (2.5 mg/kg) ile intraperitoneal olarak anestezi edildikten sonra torakotomi yapılarak perfüzyon için önce dolaşımdaki kanı boşaltmak amacıyla % 0.9'luk NaCl eriyiği ile yıkandı sonra tekrar doku fiksasyonu için Karnovsky solüsyonu ile 15 dakika boyunca perfüzyon edildi. Perfüzyon işlemi bittikten sonra diyafram eksize edilerek doku örnekleri alındı. Dokular elektron mikroskopik inceleme için, Millonig fosfat tamponu ile hazırlanan % 5 'lik glüteraldehid içinde 4 saat ve % 1 'lik osmik asit içinde 2 saat süreyle tespit edildi. Daha sonra derecesi giderek artan etil alkol serilerinde dehidrate edilerek araldit içerisine

gömüldü. Alınan ince kesitler uranil asetat ve lead sitrat ile boyanarak ZEISS EM10B transmisyon elektron mikroskobu ile incelendi.

İstatistik

İstatistiki değerlendirmeler Kruskal Wallis Varyans analizi ve Mann-Withney-U testi kullanılarak yapıldı. Tüm sonuçlar ortalama± standart hata olarak ifade edildi.

Bulgular

Vücut ağırlıkları ve kan glikoz değerleri

Sıçanların deneyin başlangıç ve sonundaki vücut ağırlıkları ile kan-glikoz değerleri aritmetik ortalama ± standart hata olarak Tablo I'de verildi.

Diyabetli grubun kilo kaybı % 22 ve final tokluk kan glikoz değeri de 622 ± 14 mg/dl iken kontrol grubu kilo kazancı % 14,6 ve final tokluk kan glikoz değeri 233 ± 12 mg/dl dir. Diyabetin D grubu sıçanlardaki etkilerini Tablo I'de görülmektedir. Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında dört hafta sonunda kontrol grubu kilo alırken diyabet grubu kilo kaybetmiştir. Diyabet, kontrol grubu ile karşılaştırıldığında kan glikoz düzeyi yükselmiştir sonuç istatistiki olarak anlamlıdır. DMA grubunda ise diyabet grubu ile karşılaştırıldığında kilo kaybı ve kan glikoz düzeyi azalmıştır ancak kontrol grubu değerleri ile aynı değildir.

Tablo 1. Deney hayvanlarının başlangıç-final ağırlıkları ve tokluk kan glikoz değerleri (K = kontrol, KMA=Kontrol manyetik alan, D=diabetik and DMA=diabetik manyetik alan).

Gruplar	Başlangıç ağırlığı (g)	Final ağırlığı (g)	% ağırlık değişimleri	Final tokluk kan glikozu (mg/dl)
K	245±5	287±6	% 14,6 +	233±12
KMA	267±3	307±4	% 13,0 +	172±14†
D	287±5*	224±4*	% 22,0 -	622±14
DMA	289±3*	259±6*	% 10,4 -	564±35†

*p<0.05; Kontrol grubu ile diğer grupların karşılaştırılması.

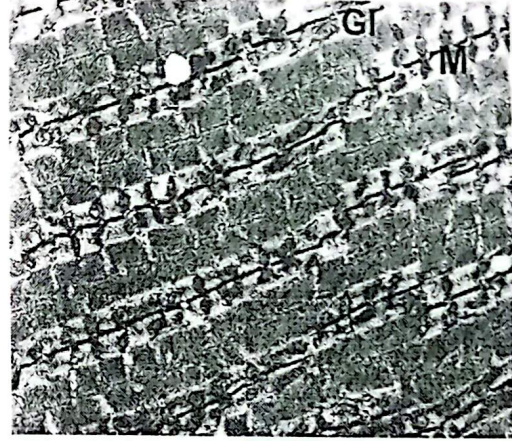
† p < 0.05; K ve D gruplarında bulunan sıçanların kan plazma glikoz seviyelerinin KMA ve DMA gruplarındaki sıçanların kan plazma glikoz seviyeleri ile karşılaştırılmıştır.

Histolojik bulgular

Kontrol (Sham) grubuna ait diyafram kaslarının Elektron Mikroskopik incelenmesinde, kas liflerinin periferde yerleşim gösteren, normal yapıda, oval şekilli çekirdeklere sahip oldukları görülmekteydi. Kas liflerinin sarkomer düzenlenmesinin normal olduğu izlenmekteydi. Miyofibriller arasında yerleşim gösteren mitokondriyonlar ve sarkoplazmik retikulum sisternaları normal yapıdaydı. Kas liflerini saran endomisyum ve bazal lamina ile kas lifleri arasında uzanan kapiller damarlar normal histolojik görünüme sahiplerdi (Resim 1,2).

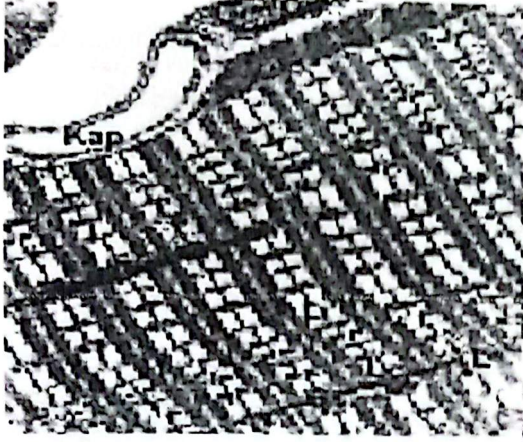


Resim 1. Kontrol (sham) grubuna ait electron mikroskopik kesit. Normal sarkomer düzenlenmesine sahip miyofibriller arasında mitokondriyonlar (M) ve periferal yerleşimli hücre çekirdeği (Ç) izlenmektedir. X 13950.



Resim 2. Kontrol grubu. Miyofibriller arasında mitokondriyonlar (M) ve glikojen partikülleri (Gl) görülmektedir. X 10000.

Manyetik Alan (KMA) grubuna ait diyafram kaslarının Elektron Mikroskopik incelenmesi sonucunda, KMA grubu kas liflerinin çekirdek ve organelleri normal yapıdaydı. Sarkomerlerde ince ve kalın filamentlerin düzenlenmesi normal olarak izlenmekteydi. Kas liflerini saran sarkolemma ve lifler arasındaki kapiller damarlar normal yapıda görülmekteydi (Resim3,4).

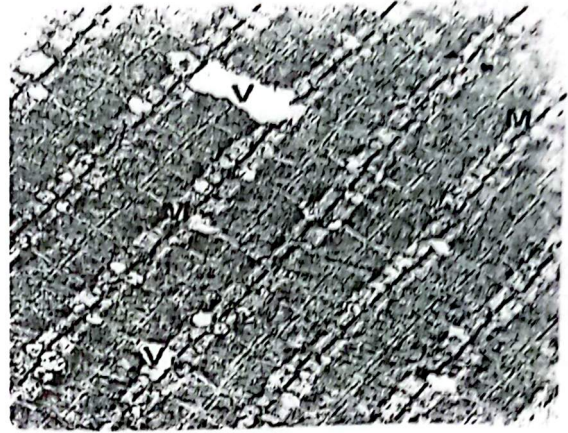


Resim 3. Kontrol manyetik alan (KMA). Miyofibriller arasında hücre periferinde yerleşim gösteren mitokondriyonlar (M), hücre çekirdeği (Ç), kapillerler (Kap), Lipid damlacıkları (L). X 11362.

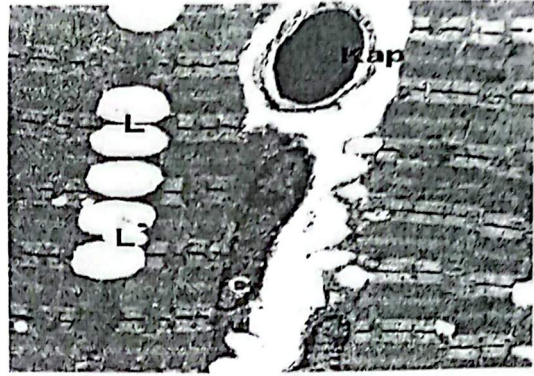
Diyabet (D) grubu diyafram kaslarının Elektron Mikroskopik incelenmesinde, bazı liflerde çekirdeklerin derin identasyonlar gösterdikleri izlenmekteydi. Kas liflerinde sarkomer düzenlenmesi normal olarak izlenmekle birlikte bazı hücrelerde miyofibriller arasında yerleşen mitokondriyonlarda dejenerasyon ve vakuoler yapıların varlığı görülmekteydi. Miyofibriller arasında çok sayıda, değişik büyüklükte lipid damlacıklarının bulunduğu dikkati çekmekteydi. Sarkolemmada yer yer düzensizleşme bulunmaktaydı (Resim 5,6).



Resim 4. Kontrol manyetik alan grubu (KMA). Miyofibrillerde sarkomer düzenlenmesi ve miyofibriller arasındaki hücre organelleri normal olarak izlenmektedir. X 13950.



Resim 5. Diyabet (D) grubu. Miyofibriller arasında dejenerasyon gösteren mitokondriyonlar (M) ve buna bağlı oluşan vakuoler yapılar (V) görülmektedir. X 20000.



Resim 6. Diyabet grubu (D).. İrili ufaklı lipid damlacıkları (L), hücre çekirdeği (Ç) ve kapillerler (Kap) izlenmektedir. X 13950.

DMA grubuna ait mikrograflarda diyafram kası liflerinin periferel yerleşim gösteren çekirdekleri normal yapıdaydı. Miyofibriller arasında ve hücre periferinde yerleşim gösteren mitokondriyonlar ile miyofibrilleri saran sarkoplazmik retikulum sisternaları normal yapıda izlenmekteydi. Sarkomer düzenlenmesi normaldi ve miyofibriller arasında az sayıda lipid damlacıkları bulunmaktaydı. Sarkolemma ve kas lifleri arasında izlenen kapiller yapılar normal histolojik görünümdeydi (Resim 7,8).



Resim 7. D-manyetik alan (DMA) grubuna ait elektron mikroskopik kesit görülmektedir. Miyofibriller arasında lipid damlacıkları (L), mitokondriyonlar (M) kapillerler (Kap) yapılar izlenmektedir. X 7087.



Resim 8. D-Manyetik alan grubuna (DMA) ait elektron mikroskopik kesit. Normal sarkomer düzenlenmesine sahip miyofibriller (M), hücre çekirdeği (Ç), mitokondriyonlar (M) görülmektedir. X7087.

Tartışma

DeneySEL çalışmaların çoğunda diyabet oluşturmak için, beta (β) hücrelerine olan spesifik toksititesi nedeniyle diyabetojenik ajan olarak kabul edilen STZ kullanılmaktadır.^{4,5,9,12} Bu çalışmada, tek doz STZ 'nin (45 mg/kg) i.v. enjeksiyonu ile diyabetik sıçan modeli oluşturuldu. STZ enjeksiyonunu takiben 48-72 saat sonra hiperglisemi meydana gelmektedir. Bizde çalışmalarla^{4,5} uyumlu olarak STZ enjeksiyonundan 48-72 saat sonra yapılan sıçanların idrar testlerinde glikozun varlığını tespit ettik.

Vardı ve ark.¹³ 4 ve 6 haftalık deney sonunda diyabetik sıçanların vücut ağırlıklarında azalma olduğunu bildirmiştir. Çalışmamızda Vardı ve ark. inin¹³ çalışmalarıyla uyumlu olarak, diyabet grubundaki sıçanların kilo kaybettiğini saptadık. Ayrıca bizim çalışmamızda DMA grubunda, D grubuna göre kilo kaybı azaldı. Vardı diyabetik sıçanlarda vücut ağırlık kaybının doku proteinlerinin aşırı yıkımına bağlı olduğunu bildirmiştir. DMA grubunda vücut ağırlık kaybının azalmasının nedeni muhtemelen Latl-Kobierska ve arkadaşlarının¹⁸ açıklamış oldukları gibi manyetik alanın pankreas dokusundan insülin sentezini hızlandırmış ve bu da mevcut yüksek kan glikoz düzeyini normale döndürmeye yöneltmiştir. Ayrıca insülin eksikliği nedeni ile dokulara glikozun taşınamaması metabolizma hızını yavaşlatmış olabilir. Sonuçlarımızda DMA grubu sonuçları ile K grubu sonuçları aynı değildir. Uygulanan manyetik alanın şiddeti, frekansı ve uygulama süresi bu sonuçları değiştirebilir.¹⁸

Yapılan histolojik değerlendirme sonrasında, diyabet grubu diyafram kası sarkolemmasında yer yer düzensizleşme görülürken DMA grubunda ise normal yapıda izlenmekteydi. D grubunda vakuoler yapıları ve değişik büyüklükte lipid damlacıklarının varlığı görülürken DMA grubunda vakuoler yapıların olmadığı ve lipid damlacıklarının çaplarının küçülmüş ve sayılarının azalmış olduğu tespit edildi. Fahim ve arkadaşları¹⁷ diyabetli iskelet kası histolojik incelemesinde mitokondrilerde şişme kristallerinde düzensizleşme, T tübüllerinde hasarlanma ve çok sayıda lipid vesiküllerini tesbit etmişlerdir. Ancak modülasyonlu manyetik alanın kontrol diyafram kası histolojisi üzerine değişikliklerin olmadığı saptandı. Bunda manyetik alanın uygulama süresinin kısa oluşu veya farklı histolojik parametrelerle değerlendirmek daha farklı

sonuçlara ulaşmak için mümkün olabilir. Nitekim Emre (İteğin) ve arkadaşlarının¹⁹ yapmış oldukları çalışmada statik manyetik alan uygulaması sonrasında diyafram kası histolojik kesitleri incelemeleri bizim bulgularımızla uyumlu olduğunu göstermektedir. Diyabetik diyafram kası histolojisinde modülasyonlu manyetik alan uygulamasıyla meydana gelen düzleme Laitl-Kobierska ve ark¹⁸ belirttiği gibi manyetik alan pankreas hücrelerinden insülin sentezini arttırmış ve kana geçen insülin mevcut yüksek seyreden glikozu düşürmeye yönelik davranmıştır (Tablo I). Azalan kan glikozu insülinle iskelet kaslarına girebilmişler ve nispeten düzleme sağlamış olabilir. Ancak kan glikoz düzeyinin kontrol grubu değerlerine ulaşmadığını görüyoruz bunun muhtemel nedeni uygulanan manyetik alanın süresi, şiddeti ve frekansından olabilir¹⁷⁻¹⁹.

Sonuç olarak, uyguladığımız STZ ile oluşturulan diyabet modeli ile bozulan diyafram kası histolojisi, 5 mT şiddetinde, 50 Hz frekanslı ve 1 ay süreyle her gün 165 dakika boyunca uygulanan modülasyonlu manyetik alan diyafram kası histolojisinde kontrollerin değerlerine yaklaştırmıştır. Manyetik alan uygulamaları diyabetik komplikasyonların azaltılmasında kullanabilmek için daha ileri ve çok yönlü çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Kaynaklar

1. Dacha M, Accorsi A., Pierotti C., Vetrano F., Mantovani R., Guld G., Conti R., and Nicolini P. Studies on the possible biological effects of 50 Hz electrical and/or magnetic fields: evaluation of some glycolytic enzymes glycolytic flux, energy and oxidoreductive potentials in human erythrocytes exposed in vitro to power frequency fields. *Bioelectromagnetics*, 1993; 14:383-391.
2. Skotte JH, and Hjoirund H.I. Exposure of welders and other metal workers to ELF magnetic field. *Bioelectromagnetics*, 1997; 18: 470-477.
3. Bassett CA L. Beneficial effects of electromagnetic fields. *Journal of Cellular Biochemistry*, 1993; 51:387-393.
4. Kost J, Wolfrum J., and Langer R. Magnetically enhanced insulin in diabetic rats. *Journal of Biomedical Materials Research*, 1987; 21: 1367-1373.
5. Li C.M., Chiang H., Fu Y.D, Shao B.J., and Yao G.D. Effects of 50 Hz Magnetic Fields on gap junctional intercellular communication. *Bioelectromagnetics*, 1999; 20:290-294.
6. Zecca L., Mantegazza C., Margonato V., Cerretelli P., et al. Biological effects of prolonged exposure to ELF electromagnetic fields in rats: III. 50 Hz electromagnetic Fields. *Bioelectromagnetics*, 1998; 19:57-66.
7. Tenforde T.S. and Kaune W.T. Interaction of extremely low frequency electric and magnetic fields with humans. *Health Physics*, 1987; 53:585-606.
8. Demirkazık A. Pelit A. Günay İ. Değişken manyetik alanın sıçan diyafram kasının biyomekanik parametrelere etkisi. *Ç. Ü. Sağlık Bilimleri Dergisi*, 2002;17(2): 7-16.
9. Kjeldsen K, Braendgaard H, Sidenius P, and Norgaard A.: Diabetes decreases Na⁺-K⁺ pump concentration in skeletal muscle, heart ventricular muscle, and peripheral nerves of rat. *Diabetes*, 1987; 36:842-848.
10. Obo M, Konishi S, Otaka Y. and Kitamura S. Effect of Magnetic field exposure on calcium channel currents using patch clamp technique. *Bioelectromagnetics*, 2002; 23:306-314.
11. Rodrigues B, Poucheret P, Battell ML. and McNeill J.H. Streptozocin-induced Diabetes: Induction, Mechanism(s), and Dose Dependency., McNeill J.H., *Experimental Models of Diabetes*. 1th Ed. Florida: CRC Press LLC, 1999: 3-14.
12. Grossie J. Contractile and electrical characteristics of extensor muscle from alloxan-diabetic rats. *Diabetes* 1982. 31: 194-202.
13. Vardı N, et al. Deneysel diyabetin sıçan böbreklerinde meydana getirdiği histolojik değişiklikler üzerine melatoninin iyileştirici etkileri. *İnönü Üni. Tıp Fak. Dergisi*. 2005, 12 (3) 145-152.

14. Lunteren E. and Moyer M. Streptozotocin-diabetes alters action potentials in rat diaphragm. *Respiratory Physiology and Neurobiology* 2003 135: 9-16.
15. Bellossi A, Pouvreau-Quilien V, Rocher C, and Ruelloux M. Effect of pulsed magnetic fields on triglyceride and cholesterol levels in plasma of rats. *Panminerva Med*, 1998; 40: 276-279.
16. Gorczynska E, and Wegrzynowicz R. Glucose Homeostasis in rats exposed to magnetic fields. *Invest Radiol*, 1991; 26:1095-1100.
17. Fahim MA, Hasan MY, and Alshuaib WB. Early morphological remodeling of neuromuscular junction in a murine model of diabetes. *J. Appl Physiol*, 2000; 89:2235-2240.
18. Laitl-Kobierska AL, Cleslar G, Sieron A. And Grzybek H. Influence of alternating extremely low frequency ELF magnetic field on structure and function of pancreas in rats. *Bioelectromagnetics*, 2002; 23: 49-58.
19. İtegin (Emre) M. Günay İ, Loğoğlu G, et al. Effects of magnetic fields on biomechanical responses and histological properties of rat phrenic nerve-hemidiaphragm preparation: contribution of ketamine to these effects *Romanian J. Biophys*, 1994; 4:33-42.

Yazışma adresi:

Dr. Ayşe DEMİRKAZIK
Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi
Fizyoloji Anabilim Dalı
Sivas

İdrar Örneklerinden İzole Edilen Toplum Kaynaklı *Escherichia Coli* Suşlarında Genişlemiş Spektrumlu Beta Laktamaz Varlığı ve Çeşitli Antibiyotiklere Duyarlılıkları

Extented-Spectrum Beta-Lactamase (ESBL) Production and Antibiotics Suspectibility From Community Acquired *Esherichia Coli* Isolates Which was Isolated From Urine Samples

Feza OTAĞ, Çilem YILDIZ, Gönül ASLAN, Gürol EMEKDAŞ
Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji Ana Bilim Dalı, Mersin - Türkiye

Geliş Tarihi:08 Ocak 2006

Özet

Gram negatif çomaklarda beta-laktam antibiyotiklere karşı gelişen dirençten sıklıkla beta-laktamazlar sorumlu tutulmaktadır. Bu çalışmada, hastanemizde çeşitli polikliniklerden gönderilen idrar örneklerinden izole edilen 145 *Escherichia coli* suşunda çift disk sinerji yöntemi ile genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz (GSBL) varlığı ve çeşitli antibiyotiklere duyarlılıkları araştırılmıştır. GSBL belirleyici antibiyotikler kullanıldığında bu suşların 16'sında (%11.03) GSBL varlığı saptanmıştır.

Anahtar sözcükler: *Escherichia coli*, GSBL, idrar, çift disk sinerji testi

Abstract

Extented-spectrum beta-lactamase (ESBL) production and antibiotics susceptibility from community acquired *Esherichia coli* isolates which was isolated from urine samples
Beta-lactamases are frequently responsible for the resistance to beta-lactam antibiotics among Gram negative rods. In this study, extented-spectrum

beta-lactamase (ESBL) production was investigated by double disk synergy method in 145 *Esherichia coli* isolates that obtained from different out patients who enrolled at our hospital and the susceptibilities of these strains to several antibiotics were examined by disk diffusion method. ESBL was determined in 16 strains (11.03 %) when ESBL determining antibiotics used.

Key words: *Escherichia coli*, ESBL, urine, double disk synergy test

Giriş

Günümüzde antimikrobiyallere karşı artan direnç tüm dünyayı tehdit eder hale gelmiş olması nedeniyle, günümüz tıbbının en önemli sorunları arasında yer almaktadır. Beta-laktam grubu antimikrobiyaller üriner sistem enfeksiyonu tedavisinde sıklıkla kullanılan ve giderek artan oranda direnç gelişen ajanlardır. *Enterobacteriaceae* üyeleri başta olmak üzere bir

çok bakteri türünün en önemli direnç mekanizmalarından biri beta-laktamaz üretimidir.^{1,2,3} İlk olarak 1983 yılında *Klebsiella pneumoniae* için bildirilen GSBL yapan bakteriler ilerleyen yıllarda sıklıkla tüm dünyada izole edilmişlerdir.⁴

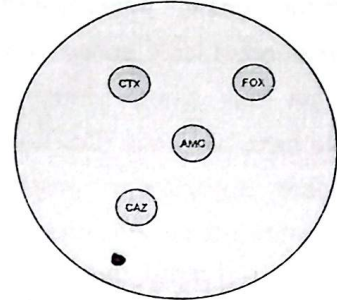
Beta laktamaz üretimi bakterilerde antibiyotik direncinin önde gelen nedeni olmakta ve endişe verici bir biçimde yayılmaktadır.⁵ Rutinde uygulanan antibiyotik duyarlılık testleri GSBL varlığı saptanmasında yetersiz kalmaktadır. İzole edilen suşun GSBL pozitif olması durumunda bile rutinde uygulanan antibiyotik duyarlılık testlerinde duyarlı olarak görünmekte ve bu durum tedavide sorun yaratmaktadır. Bakterilerde GSBL üretimini kesin olarak gösteren bir test olmamasına rağmen çift disk sinerji testi (ÇDS) belli bir oranda GSBL aktivitesini gösterebilmektedir. Gram negatif bakterilerde GSBL varlığının gösterilmesi klinik ve epidemiyolojik açıdan önemlidir. GSBL oluşturan suşların rutin olarak laboratuvarında araştırılması ve kliniğe bildirilmesi gerekmektedir.

Çalışmamızda, hastanemizin çeşitli polikliniklerinden gönderilen idrar örneklerinden izole edilen *E. coli* suşlarının GSBL aktiviteleri ve antibiyotik duyarlılık özelliklerinin araştırılması amaçlanmıştır.

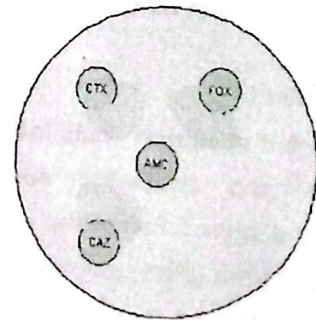
Gereç ve Yöntem

Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı Laboratuvarı'na Ocak-Haziran 2004 tarihleri arasında çeşitli polikliniklerden gönderilen ve idrar yolu enfeksiyonu etkeni olarak soyutlanan 145 *E. coli* suşu çalışmaya alınmıştır. Bakterilerin identifikasyonunda klasik mikrobiyolojik yöntemler kullanılmıştır. Çalışmaya alınan suşların ampisilin (AMP), amoksisilin/klavulonat (AMC), amikasin (AK), gentamisin (GN), imipenem (IPM), netilmisin

(NET), ofloksasin (OFX), sefazolin (CZ), sefepim (FEP), sefoksitin (FOX), sefuroksim (CXM), seftriakson (CRO), siprofloksasin (CIP), tobramisin (TOB) antimikrobiyallerine karşı olan duyarlılıkları National Commite for Clinical Laboratory Standarts (NCCLS) önerileri doğrultusunda disk difüzyon yöntemi ile araştırılmıştır⁶. Kontrol suşu olarak *Escherichia coli* ATCC 25922 kullanılmıştır. Suşların GSBL varlığı çift disk sinerji testi (ÇDS) ile araştırılmıştır. Bu yöntemde Mueller-Hinton besiyerinin merkezine AMC diski konularak merkezden merkeze uzaklığı 2-3 cm. olacak şekilde FOX, CAZ (seftazidim), CTX (sefotaksim) diskleri yerleştirilmiştir. (Şekil 1) 35°C'de 18-20 saat inkübasyonu takiben, FOX, CAZ, CTX disklerinden herhangi birinin AMC diskinin bakan kısmındaki zonunda belirgin genişleme olması suşun GSBL oluşturduğunun göstergesi olarak kabul edilmiştir. (Şekil 2).



Şekil 1: GSBL belirleyici disklerin besiyerine yerleşimi



Şekil 2: Pozitif çift disk sinerji testi. CAZ, FOX, CTX diskleri etrafındaki inhibisyon zonlarının AMC yönünde genişleme göstermesi

İstatistiksel Analiz

Çalışmamızda Minitab Release 13.0 paket programı kullanılarak her iki gruba iki oran karşılaştırma testi uygulanmıştır.

Bulgular

Ocak-Haziran 2004 tarihleri arasında üriner sistem enfeksiyon etkeni olarak tanımlanan toplum kaynaklı 145 *E. coli* suşu incelemeye alınmıştır. Çalışma sonucunda çift disk sinerji yöntemi ile suşların 16'sında (%11.03) GSBL pozitifliği saptanmıştır. Çalışmaya alınan suşlara en etkili antimikrobialerin karbapenem grubu olduğu gözlenirken, GSBL pozitif olan suşların antibiyotik direnç yüzdeleri GSBL negatif suşlara göre daha yüksek bulunmuştur. Çalışmaya alınan *E. coli* suşlarında, AMP ve AMC'ye yüksek oranda direnç saptanmıştır.

Çalışmaya alınan suşların çeşitli antimikrobiallere olan duyarlılıkları tablo 1'de gösterilmiştir.

GSBL pozitif ve GSBL negatif suşların çeşitli antibakteriyel ajanlara karşı duyarlılıkları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark ($p < 0.05$) tesbit edilememiştir.

Tartışma

Genişlemiş spektrumlu beta-laktamazlar, CTX, CAZ, CRO gibi oksimino beta-laktamlara ve aztreonama direnç kazandıran ve genetik şifresi plazmid üzerinde taşınan enzimlerdir⁷. İlk olarak 1983 yılında Avrupa'da *Klebsiella pneumoniae* kökenlerinde tanımlanan bu enzimler, daha sonra *Enterobacteriaceae* ailesinin diğer üyelerinde de gösterilmiştir.⁸ Hibridizasyon deneyleri ile GSBL'lerin TEM-1, TEM-2 ve SHV-1 beta-

Antimikrobiyal ajanlar	Direnç %	Direnç %
	GSBL(+) (n=16)	GSBL(-) (n=129)
Ampisilin	56	52
Amoksisilin/klavulonat	62.5	38.7
Sefazolin	18.7	16.2
Sefuroksim	25	20.1
Sefoksitin	6.25	5.4
Seftriakson	12.5	10
Sefepim	6.25	4.6
Gentamisin	18.7	11.6
Tobramisin	18.7	12.4
Amikasin	12.5	12.4
Netilmisin	6.25	4.6
Siprofloksasin	18.7	16.2
Ofloksasin	18.7	16.2
İmipenem	0	0

Tablo1: Çalışmaya alınan *E. coli* suşlarında çeşitli antimikrobiallere direnç dağılımı n= Suş sayısı

laktamaz genlerinde meydana gelen basit nokta mutasyonları sonucunda ortaya çıktığı saptanmıştır.⁹ GSBL'ler, üçüncü kuşak sefalosporinleri ve aztreonamı hidrolize eder ve beta-laktam antibiyotiklerle tedaviyi güçleştirirler. GSBL'ler genellikle beta-laktamaz inhibitörleri ile hidrolize edilebilirler ve bu enzimler karbapenemlere (imipenem, meropenem), sefamisinlere (sefoksitin, moksalaktam) ve temosiline etkili değildir.¹⁰

GSBL üreten bakteriler rutin duyarlılık deneylerinde CTX, CRO, CAZ ve/veya aztreonama direnç gösterilmesi ile belirlenebilir. Ancak bazen GSBL oluşturan suşlarla yapılan duyarlılık deneylerinde bu antibiyotiklere direnç saptanamaz ve bu durum tedavide sorunlara yol

açabilmektedir.¹¹ Bundan dolayı GSBL varlığını belirlemede çeşitli yöntemler önerilmektedir. Bunlar, standart inokulumdan daha yüksek inokulumların kullanıldığı dilüsyon yöntemleri, çift disk sinerji testi, üç boyutlu test, otomatize sistemler (Vitek gibi) ve E-test'dir.¹² Laboratuvarlarda en sık kullanılan test, çift disk sinerji testidir. Ancak bu testin güvenilirliğini azaltan bazı faktörler vardır. Bu faktörler; bazı sefalosporinazlarla sinerjinin engellenmesi, klavulanik asidin tüm GSBL'leri inhibe edememesi, diskler arası uzaklığın test sonucunu etkilemesi ve klavulanik asitte meydana gelebilecek potens kaybının yanlış negatif sonuçlara yol açmasıdır.¹¹ Tüm dünyada olduğu gibi ülkemizde de GSBL salgılayan *Enterobacteriaceae* üyelerinde artış gözlenmektedir. GSBL'ler hemen tüm enterik bakterilerde tanımlanmış olmasına rağmen, Gram negatif çomaklarda GSBL üreten *Enterobacteriaceae* üyelerinin başında *K. pneumoniae* ve *E. coli* gelmektedir. Bakterilerde antibiyotiklere direnç gelişimi ile antibiyotik kullanımı arasında doğrudan ilişki bulunmaktadır. Geniş spektrumlu beta-laktam antibiyotiklerin aşırı kullanılması GSBL üreten Gram negatif çomak epidemileri için önemli risk faktörü olmaktadır. Üriner sistem enfeksiyonuna yol açan *E. coli*'lerin ampirik tedavisi için bu suşların direnç özelliklerinin ve GSBL üretimlerinin bilinmesi önemlidir.⁷

Ülkemizde GSBL üreten suşlar ve bunların antimikrobialer üzerine etkisini inceleyen çeşitli çalışmalar bulunmakta ve GSBL üretimi oranı çevresel ve bölgesel farklılıklar göstermektedir. Ülkemizde 1995 ile 2001 arasında yapılmış olan çalışmalarda çeşitli birimler arasında farklar olsa da GSBL üretme sıklığı *E. coli* suşlarında %0-27 olarak belirlenmiştir.^{3, 4, 13, 14, 15}

GSBL yapımı hastane kökenli üriner sistem enfeksiyonuna neden olan *E. coli* suşlarında toplum kökenli suşlara göre daha siktir. Hastane enfeksiyon etkeni *E. coli* suşlarında yapılan GSBL çalışmasında GSBL oranını Gültekin ve ark.¹⁶ %21 bulmuşlardır. Eroğlu ve ark.¹⁷ ise GSBL oranını toplum kökenli *E. coli* suşlarında %9.3, hastane kökenlilerde ise %21.3 olarak bulmuşlar ve aralarında istatistiksel olarak anlamlı farklılık olduğunu bildirmişlerdir. Gürdoğan ve ark.¹⁸ da toplum kökenli *E. coli* suşlarında GSBL oranını %7.8, hastane kökenlilerde ise %9 olarak bildirmişlerdir. Aydemir ve ark.¹⁹, klinik ve poliklinikte tedavi gören hastalarda GSBL pozitiflik oranını sırasıyla %29 ve %7.7 bulurken, Karavelioğlu ve ark.²⁰ %26.1 ve %2 olarak bulmuşlardır.

Diğer ülkelerde yapılan çeşitli çalışmalarda GSBL sıklığı %11-%63.6 arasında değişmektedir.^{21,22}

Çalışmamızda incelenen toplum kaynaklı 145 *E. coli* suşunun 16'sında (%11.03) GSBL pozitifliği saptanmıştır. Çalışmamızda elde ettiğimiz GSBL oranı toplum kökenli *E. coli* suşları açısından ülkemiz verileri ile uyumludur. Çalışmaya alınan GSBL pozitif ve GSBL negatif *E. coli* suşlarına etkili antimikrobialerin karbapenem grubu olduğu saptanmıştır. IPM'e karşı dirençli suş olmadığı gözlenirken, AMP ve AMC'ye karşı yüksek oranda direnç geliştiği izlenmiştir. Çalışmamızda direnç oranlarına bakıldığında rakamsal olarak GSBL pozitif suşlar antibakteriyel ajanlara daha dirençli izlenmektedir. Ancak GSBL pozitif ve GSBL negatif grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tesbit edilememiştir. Çalışmaya dahil edilen izolat sayısının artırılmasıyla bu oranların anlamlı fark göstereceği düşünülmektedir.

Sonuç olarak, GSBL oluşturan suşların rutin olarak laboratuvarında araştırılması, kliniğe

bildirilmesi ile direncin yayılmasını sınırlanabilecek ve enfeksiyonların kontrolünü kolaylaştıracaktır.

Kaynaklar

1. Thomson KS, Weber DA, Sanders CC, Sanders WE. Beta-lactamase production in members of the family *Enterobacteriaceae* and resistance to beta-lactam enzyme inhibitory combinations. *Antimicrob Agent Chemother* 1990;34:622-627.
2. Philippon A, Arlet G, Logrange PH. Origin and impact of plasmid mediated extended spectrum beta-lactamases. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, 1994;13:17-19.
3. Özkan Ç, Oldacay M, Erdem G. Hastane enfeksiyonu etkeni olarak izole edilen *Escherichia coli* ve *Klebsiella pneumoniae* suşlarında genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz sıklığı. *ANKEM Derg*, 2002;16:65-68.
4. Bell MJ, Turnidge DJ, Gales CA, Pfaller AM, Jones NR. Prevalance of extended spectrum beta-lactamase (ESBL) producing clinical isolates in the Asia-Pacific region and South Africa: regional results from sentry. *Antimicrobial Surveillance Program. Diagn Microbiol Infect Dis*, 2002;42:193-198.
5. Livermore DM, Brown D. Detection of Beta-lactamase-mediated resistance. *J Antimicrob Chemother*, 2001;48:59-64.
6. National Committee for Clinical Laboratory Standards. Performance Standards for Antimicrobial Disk Susceptibility Tests, 4th ed. Approved Standard. NCCLS Document M2-A4. Villanova, Pa: NCCLS, 1990.
7. Jacoby GA, Medeiros AA. More extended-spectrum beta lactamases. *Antimicrob Agents Chemother*, 1991;35:1697-1704.
8. Ersoy Y, Fırat M, Şerefhanoğlu K. Hastane kökenli *Escherichia coli* ve *Klebsiella spp* suşlarında iki farklı yöntemle genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz üretiminin belirlenmesi. *ANKEM Derg*, 2003;17:4-7.
9. George JA, Sutton L. Properties of plasmids responsible for production of extended-spectrum beta lactamases. *Antimicrob Agents Chemother*, 1991;35:164-169.
10. Büyükbaba Ö, Aydın D, Anđ Ö. İdrar yolu enfeksiyonu etkeni Gram negatif çomaklarda genişlemiş spektrumlu beta laktamazların çift disk sinerji yöntemi ile belirlenmesi. *Klimik Derg*, 1996; 9:27-30.
11. Thomson KS, Sanders CC. Detection of extended-spectrum beta lactamases in members of the family *Enterobacteriaceae*: Comparison of the double disk and three dimensional tests. *Antimicrob Agents Chemother*, 1992;36:1877-1882.
12. Livermore DM, Brown DF. Detection of beta-lactamase-mediated resistance. *J Antimicrob Chemother*, 2001;48:59-64.
13. Hoşgör M, Özkan F, Yapar N, Tünger A. Genişlemiş spektrumlu beta-laktamazların belirlenmesinde çift diskli sinerji testi ile üç boyutlu yöntemin karşılaştırılması. *Klimik Derg*, 1998;11:59-60.
14. Aktaş H, Şahin Ü, Yiğit N, Al F, Tuncel E. Gram negatif bakterilerde genişlemiş spektrumlu beta-laktamazların çift disk sinerji ve E-test yöntemleri ile araştırılması. *Enfeksiyon Derg*, 2001;15:325-328.
15. Şahin Y, Kaya D, Öksüz Ç, Okay A. Klinik örneklerden izole edilen gram negatif çomaklarda genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz sıklığı ve antibiyotik duyarlılığı. *Enfeksiyon Derg*, 2003;17:45-48.
16. Gültekin M, Öğünç D, Günseren F, Çolak D, Kırbaş İ, Mamıkoğlu L. Hastane enfeksiyonu etkeni *Klebsiella pneumoniae* ve *Escherichia coli* suşlarının genişletilmiş spektrumlu beta-laktamaz ve antibiyotik duyarlılık özelliklerinin araştırılması. *Enfeksiyon Derg*, 1999;13:515-520.
17. Eroğlu C, Günaydın M, Birinci A, Esen Ş, Sünbül M, Leblebicioğlu H. İdrardan elde edilen *E. coli* suşlarında genişlemiş spektrumlu beta-laktamazların (GSBL) saptanması. XVIII. Türk Mikrobiyoloji Kongresi, Özet Kitabı Antalya 1998;12:234-235.
18. Gürdoğan K, Arslan H, Nazlıer S. Hastane kökenli ve hastane dışı *E. coli*lerde genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz araştırması ve izolatların çeşitli antibiyotiklere duyarlılık durumu, XVIII. Türk Mikrobiyoloji Kongresi, Özet Kitabı Antalya 1998;12:234-235.
19. Aydemir Ş, Uluer S, Akıncı P. Toplum ve hastane kökenli *Escherichia coli* ve *Klebsiella pneumoniae* kökenlerinde genişletilmiş spektrumlu beta-laktamaz üretiminin araştırılması, XXXI. Türk Mikrobiyoloji Kongresi, Kongre Kitabı Kuşadası 2004;392-395
20. Karavelioğlu S, Karatuna O, Söyletir G. Marmara Üniversitesi Hastanesinde enfeksiyon etkeni olarak saptanan *Enterobacteriaceae* izolatlarında GSBL bulunma sıklığı, 6. Antimikrobik ve Kemoterapi Günleri Toplantı Kitabı İstanbul. 2004;161, Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti.

İdrar Örneklerinden

21. Gür D. Beta-laktamazlar. *Flora*, 1997; 3:1-16.
22. Císowska A, Lewczyk E, Korzekwa K, Wojnicz D, Jankowski S. Evaluation of sensitivity to antibiotics of microorganisms isolated from children with urinary tract infections. *Pol Merkuriusz Lek*, 2003;14 (82):322-325.

Yazışma adresi:

Feza OTAĞ

Mersin Üniversitesi Tıp Fakóltesi

Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı

MERSİN

Programlı Hücre Ölümü

Apoptosis

Serap CILAKER, H. Seda VATANSEVER, M. Kemal ÖZBİLGİN

Celal Bayar Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Histoloji Embriyoloji Anabilim Dalı, Manisa - Türkiye

Geliş Tarihi: 22 Ocak 2006

Özet

Apoptosis başka bir deyişle programlı hücre ölümü organizma içerisinde istenmeyen ya da görevini tamamlamış olan hücrelerin ortadan kaldırılmasını sağlayan bir hücre ölüm mekanizmasıdır. Apoptotik hücre ölümü embriyolojik dönemden başlayarak birçok fizyolojik ve patolojik süreç içerisinde gözlenir. Apoptosis mekanizması hücre içinden (mitokondrial) ve dışından (hücre yüzeyi ölüm reseptörleri) kaynaklanan sinyaller aracılığı ile gerçekleşir ve hücrede çeşitli morfolojik değişiklikler gözlenir. Sitoplazmada büzüşme, hücre çekirdeğinde ve organellerde değişiklikler meydana gelir. Apoptotik hücre apoptotik cisimlere parçalanır ve bu cisimler fagositler ve diğer hücreler tarafından fagosite edilirler.

Apoptotik hücre ölümü birçok hastalıkta da gözlenmektedir ve apoptotik mekanizmanın anlaşılması için devam eden çalışmalar sonucunda kanser, nörodejeneratif ve otoimmün hastalıklar gibi hastalıklar için yeni tedavi olanakları sağlanacaktır.

Anahtar sözcükler: Apoptosis, apoptotik hücre, mekanizma

Abstract

Apoptosis, in other words programmed cell death, is a cell death mechanism which removes the cells that have completed their functions or not wanted in the organism. Apoptotic cell death is observed in the physiological and pathological process beginning from embryologic period. Apoptosis mechanism is realized by the signals resulting from mitokondrial and cell surface death receptors and various morphological changes are observed in the cell. Cytoplasmic shrinkage and some changes occur in nucleus and organelles. Apoptotic cell is broken into apoptotic bodies and these bodies are phagocytosed by phagocytes and other cells. Apoptotic cell death is seen in various illnesses and when the continuing researches carried out to understand apoptotic mechanism come to an end, new treatments will be possible for the illnesses like cancer, neurodegenerative and autoimmune diseases.

Key words: Apoptosis, apoptotic cell, mechanism

Giriş

Hücre ölümünün bir şekli olarak tanımlanan apoptosis terimi yunanca sonbaharda yaprakların

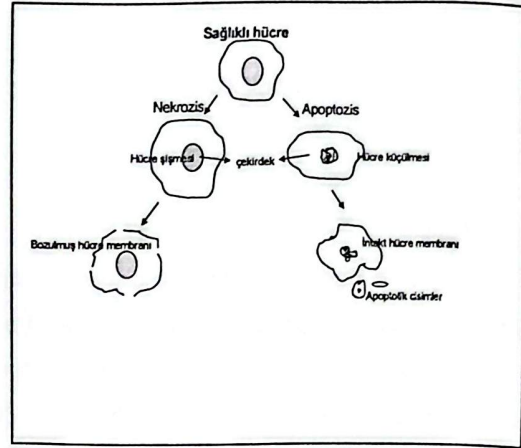
dökülmesi anlamına gelmektedir. Apoptozis ile biyolojik olayların devamı sırasında istenmeyen hücrelerin ortadan kaldırılması sağlanırken, dokuda herhangi bir inflamasyon belirtisi ortaya çıkmamaktadır. Hücre ölümünün diğer bir şekli olan nekrozda ise dokuda inflamasyon belirgin olarak gözlenmektedir. Nekrozda ortaya çıkan değişikliklerden fiziksel veya kimyasal uyarılar sorumlu tutulurken, apoptoziste gen aktivasyonları sorumlu mekanizmayı oluşturmaktadır.

Apoptozis terimi ilk olarak 1972 yılında İskoç araştırmacılar Kerr, Wyllie ve Currie tarafından canlı dokulardaki hücre azalmalarını tanımlamak amacıyla kullanılmıştır¹. Daha sonraki yıllarda apoptozis ile çok sayıda çalışma yapılmış olmasına rağmen, apoptozis biyokimyasal yöntemlerle ilk kez 1983 yılında Duke ve arkadaşları tarafından tanımlanmıştır². Bu araştırmacılar agaroz jel elektroforezi kullanarak, apoptotik hücrede endonükleazların aktive olduğunu ve bu enzimlerin DNA kırıklarına neden olduğunu bildirmişlerdir.

Apoptotik Hücrelerin Tanınma Kriterleri

Apoptozis, programlanmış ve kontrollü hücre ölümüdür. Bu hücre ölüm tipinde, hücreler grup halinde değil tek tek etkilenmektedir. Apoptozis sonucu oluşan hücre ölümleri, morfolojik ve biyokimyasal değişimler ile tanımlanabilmektedir. Apoptoziste, hücreler küçülür (cell shrinkage) ve hacim kayıpları gözlenir. Komşu hücrelerden ayrılan apoptotik hücrelerin çekirdekleri parçalanır ve kromatin ağı yoğunlaşır. Apoptotik hücrelerin sitoplazmalarında da önemli değişiklikler gözlenir; endoplazmik retikulum genişlemesinin yanısıra, sitoplazmik vakuollerde ve hücre iskeletini oluşturan yapılarda agregasyon meydana gelir. Tüm bu değişiklikler ortaya çıkarken hücre membranında herhangi bir parçalanma olmaması

apoptotik hücrelerin önemli bir özelliğidir. Buna karşın nekrozda; dokuda inflamasyon belirtileri gözlenirken, hücresel şişme (cell swelling) ve plazma membranının bozulması diğer önemli tanınma kriterlerini oluşturur^{1,3,4,5,6,7}. (Şekil 1)



Şekil 1: Apoptotik ve nekrotik hücre değişiklikleri: Apoptotik hücrede hücrenin küçülmesi gözlenirken, nekrotik hücre de şişme gözlenir ve apoptozis sonucunda hücre apoptotic cisimlere parçalanır.

Apoptozisin Önemi

Apoptosis hem embriyonik gelişim döneminde, hem de erişkin dönemde istenmeyen hücrelerin ortadan kaldırılmasında anahtar rol oynamaktadır. Embriyonik dönemin pre-implantasyon döneminde ortaya çıkan boşlukların oluşmasında, dokuların şekillenmesinde, gastrulasyon ve nörolasyon olaylarının gerçekleşmesinde apoptosis önemli rol oynamaktadır. Embriyonik gelişimin sonraki aşamalarında gözlenen kol ve bacak tomurcuklarının gelişimi programlı hücre ölümü ile gerçekleşmektedir^{8,9}. Erişkin hayatta ise; derideki keratinositlerin yüzeye göç edip epiderminin en üst tabakası olan stratum korneum tabakasını oluşturmada^{10,11}, menstruel siklus sırasında endometriumda hormon çekilmesinden sonraki involusyonda ve laktasyon sırasında meme bezlerinin gerilemesinde apoptozis ana kontrol

mekanizmasını oluşturur. Ayrıca rejenerasyon-dejenerasyonun sık gözleendiği dokuların (mukozalarda, epitelde) organizasyonunda, timusta aşırı üretilen T hücrelerinin ortadan kaldırılmasında da apoptosis önemli rol oynamaktadır¹².

Apoptosis birçok hastalıkla da yakından ilişkilidir. Alzheimer ve Parkinson gibi birçok kronik dejeneratif hastalıkların patogenezinde apoptosisin rol oynadığı bildirilmektedir¹³. İskemik beyin hasarında^{14,15,16}, miyokart enfarktüsünden sonra iskemik hasarda, darbe ve reperfüzyonda, hepatit ve graft versus host gibi oto-immün hastalıklarda da apoptosis gözlenmektedir⁹. Glomerulonefritis, akut ve kronik renal yetmezlik ve polikistik böbrek gibi hastalıklarda böbrek hasarının gelişmesinde apoptosisin rol oynadığı bilinmektedir¹⁷.

Apoptosisin Mekanizması

Apoptosis mekanizması esas olarak iki yolla düzenlenir:

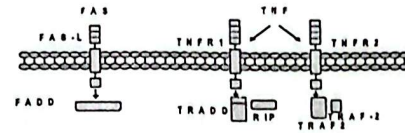
- 1- Hücre içinden kaynaklanan mitokondriyal yolla (B-cell leukemia/Lymphoma-2 [Bcl-2] protein ailesinin kontrolünde) gerçekleşen apoptosis
- 2- Hücre yüzeyi ölüm reseptörleri (tümör nekrozis faktör (TNF) protein ailesinin üyeleri ve bunların reseptörleri) ile düzenlenen hücre dışından kaynaklanan apoptosis^{18,19,20}.

Mitokondriyal yolla hücrenin apoptoze uğraması, hücrede ölüm sinyal yolunun tetiklenmesi ile ortaya çıkan proteinler olan kaspazları aktive eden protein ailesini içermesi nedeniyle çok önemlidir. Apoptoze ilişkin birçok mitokondriyal protein, mitokondrilerin iç membranında bulunur. Apoptotik tetiklenme

sonucunda, mitokondriyal proteinler sitoplazma ve/veya çekirdeğe salınarak mitokondriyal ve sitoplazmik apoptozisi kontrol eden proteinlerin etkileşimi sonucunda hücrenin yaşam ve ölüm dengesi sağlanır²¹.

Mitokondriyal yolla gerçekleşen apoptosiste, Bcl-2 ailesinin üyeleri memelilerde programlı hücre ölümünde rol oynar ve kaspazları aktive eder⁹. Bcl-2 ailesi domain yapısına göre 2 ana gruba ayrılır: *Bcl-2*, *Bcl-X_L*, *Bcl-w* gibi anti-apoptotik üyeler mitokondri dış zarı ile bağlantılıdır ve mitokondri bütünlüğünü korurlar, *Bax*, *Bak*, *Bcl-X_s* gibi pro-apoptotik üyeler ise apoptosis süresince dış mitokondriyal zarla bağlantılıdır ve bütünlüğünü bozarlar^{21,22}.

Hücre yüzeyi ölüm reseptör yolu, TNF α , FasL/CD95L, TWEAK ve TRAIL gibi üyeleri içeren TNF superaillesinin, ekstrasellüler ölüm sinyalini başlatmasıyla gerçekleşir ve bunlar reseptör olarak görev alırlar²³. Bu reseptörler için aktivasyon ligandlarından Fas/CD95 ligand (FasL), Fas'a; TNF, TNFR1'e; Apo3 ligand, DR3'e; Apo2 ligand (Apo2L ya da TRAIL), DR4 ve DR5'e bağlanır²⁴. Bu ligandlar ise hücre yüzeyi ölüm reseptörlerine bağlanarak TRADD veya FADD veya RIP gibi non-enzimatik adaptör proteinler ile trimerize olurlar (Şekil 2).

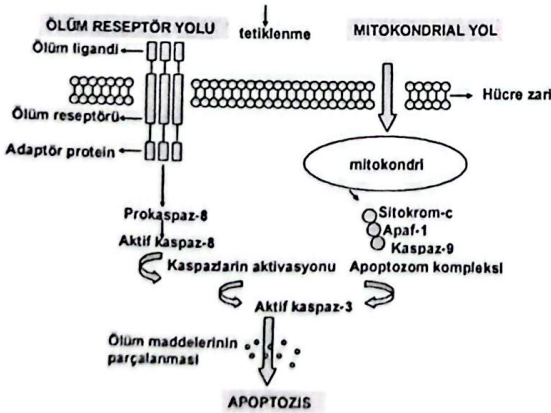


Şekil 2: Hücre yüzeyi ölüm reseptörleri ve ligandları: Hücre yüzeyindeki ölüm reseptörleri hücre yüzeyinde bulunan ligandlara bağlanarak dimerize olurlar. Bu dimerize yapı hücre içindeki ölüm bölgeleri ile etkileşime girer ve oluşan trimerize yapı hücre apoptotik yola girer.

Bu trimerizasyondan sonra DISC (death-inducing signaling kompleks) olarak adlandırılan ölüm kompleksi meydana gelir. DISC oluştuktan sonra proteolitik aktivasyonu prokaspas-8'nin ekspresyonu ile sağlanır²⁵. Aktive olmuş kaspas-8 diğer kaspazların kaskad aktivasyonunu başlatır²⁶.

Kaspazlar sitoplazmada inaktif (zimogen) olarak bulunan, aktif merkezlerinde sistein bulunduğundan sistein proteaz olarak adlandırılan bir grup enzimdir. Kaspaz ismini sahip oldukları aktif cysteine (C) bölgelerinden ve proteinlerin içindeki aspartik asitten sonraki kısımları parçaladığı için (Aspase) alırlar^{9,27}.

İlk tanımlanan kaspaz ICE (interlökin 1-β dönüştürücü enzim)'dir ve prokaspaz-1 olarak bilinir³. Bu güne kadar tanımlanan 14 kaspaz bulunmaktadır ve iki alt katogoriye ayrılmıştır: Başlatıcı kaspazlar; kaspaz-2 kaspaz-8-10, kaspaz-12, kaspaz-3, Efektör kaspazlar; kaspaz-6, kaspaz-7²⁸. Başlatıcı kaspazlar, apoptotik sinyal yolunun erken safhasında etkilidir. Apoptotik uyarıyla başlayan ölüm sinyallerini efektör kaspazlara iletirler. Efektör kaspazlar ise ilgili proteinleri parçalayarak apoptotik hücre morfolojisini meydana getirirler³ (Şekil 3).



Şekil 3: Apoptozis aktivasyon yolları. Apoptozis hücre dışı (hücre yüzeyi ölüm reseptörleri) ya da hücre içinden (mitokondrial) yolla aktive olur. Her iki yolun sonucunda da hücrede kaspaz aktivasyonları başlar ve hücre apoptotik morfoloji kazanır.

Kaspazların parçalanmasının ardından hücrede apoptotik morfoloji meydana gelir. Örneğin kromatin kondenzasyonu, nükleozomal DNA fragmentasyonu, nükleer membran yıkımı, fosfolipidlerin hücre zarının dışına geçmesi ve apoptotik cisimlerin şekillenmesi gözlenir²⁹.

Apoptozis sonucu gelişen hücre ölümü hem fizyolojik hem de genetik olarak düzenlendiği bilinmekle beraber kontrol mekanizması üzerine çalışmalar sürmektedir. Son yıllarda yapılan çalışmalar, sitokinler ve bazı büyüme hormonlarının hücreye ölme veya yaşama sinyalini göndererek, apoptozisin kontrol mekanizmaları olarak kabul edilebileceğini göstermiştir. Lökemia inhibitör faktör (LIF), beyinden gelişen nörotropik faktör (brain derived neurotrophic factor-BDNF), siliar nörotropik faktör (ciliary neurotrophic factor-CNTF), fibroblast büyüme faktörü (FGF), somatostatin, tümör nekrosis faktör-α (TNF-α), dönüştürücü büyüme faktörü (TGF) ve insülin benzeri büyüme faktörü (IGF) gibi faktörlerin fizyolojik etmenler olduğu tartışılmaktadır ve bazılarının apoptozis üzerine etkileri kesinlik kazanmıştır. Tümör nekrosis faktör ailesinden olan Fas/Apo-1/CD95 ve TNF reseptör gibi sitokinler kaspaz aktive edici sistemini etkileyerek bir çok protein-protein bağlantısını sağlayarak hücre ölümünü başlatır.

Apoptozin Tanı Yöntemleri

Hücre biyolojisine giriş ile birlikte hücrede apoptozis ve nekrozis arasındaki farklılıklar araştırılmaya başlanmıştır. Apoptozis ilk olarak hücre morfolojisi esas alınarak incelenmeye çalışılmış daha sonra histokimyasal ve biyokimyasal teknikler kullanılarak hücrede DNA kırıklarının belirlenmesi ile çalışmalar devam etmiştir^{30,31}.

Apoptozis süresince özel bazı proteinlerin salınması ya da protein fragmentlerinin oluşması apoptozisin nekrozdan bağımsız olan belirleyici özellikleri olarak ortaya çıkmıştır^{32,33}. Bunu takiben, ölüm reseptörleri, bunların ligandları, pro ve antiapoptotik düzenleyici proteinlerden söz edilmeye başlanmış ve dokularda kullanılabilir hale gelmiştir.

Bu çalışmalar sonucunda apoptozisin saptanması için birçok yöntem geliştirilmiştir. Apoptotik hücre morfolojisini incelemek için çeşitli yöntemler kullanılmaktadır. Rutin histolojik yöntemlerle hücrede çekirdek ve sitoplazmayı ayrı ayrı boyayan boyalar kullanılır. Işık mikroskopunda incelendiğinde (Örneğin, hematoksilin-eozin) yoğunlaşmış ve büzüşmüş bir sitoplazma ile göze çarpan çekirdeksel değişiklikler gözlenir. Ardından kromatin kondenzasyonu ve çekirdek zarının periferinde toplanması, çekirdeğin küçülmesi ve parçalara ayrılması gözlenir^{1,4}. Floresan mikroskobu ile incelenirken ise floresan boyaların (akridin orange ve etidyum bromür) özelliklerinden yararlanılır. Bu boyalar nükleik asit spesifik boyalardır ve DNA'ya bağlanırlar, hücrenin kromatini yani çekirdek görünebilir hale gelir ve morfolojik özellikleri incelenebilir.

Elektron mikroskobu morfolojik değişikliklerin en iyi gözleendiği yöntemdir. Hücresel organeller düzeyinde de değişiklikler gözlenebilir³⁴.

Morfolojik özellikler dışında, DNA fragmentasyonu yani DNA'nın 180-200 baz çifti ve bunun katları şeklinde kırılması programlı hücre ölümünün belirleyici özelliğidir^{1,2,4}. TUNEL (terminal deoxynucleotidyl transferase (Tdt)-mediated dUTP-biotin nick-end labeling) gibi enzimatik yöntemler, tek ya da çift iplikli DNA kırıklarına işaretlenmiş nükleotidlerin bağlanması esasına dayanır.

In situ hibridizasyon teknikleri apoptotik DNA'nın denaturasyona duyarlılığı, formalin ile fikse edilip parafine gömülmüş dokularda apoptozisin belirlenmesi için işaretlenmiş poly (A) problemleri kullanılması esas alınarak belirlenir³⁵. Didenko (1998) tarafından tanımlanan bu teknik apoptotik DNA fragmentasyonunun rölaf olarak erken dönemde belirlenmesine yardımcı olmaktadır³⁶.

Anneksin V yönteminde ise; normalde hücrenin iç yüzeyinde bulunan fosfatidilserinlerin apoptozis süresince hücrenin dış yüzüne çıkması özelliğinden yararlanılır³⁷. Bu fosfatidilserinler bir floresan madde (örn, FITC) ile işaretlenmiş Anneksin V kullanılarak görünür hale getirilebilir ve apoptotik hücreler saptanmış olur. Bu belirleme flow sitometri yöntemi kullanılarak yapılar ve floresan mikroskobu ile incelenir³⁸.

Apoptozise özgü proteinlerin belirlenmesi de başka bir yöntemdir. Western blotting ya da immunohistokimya yöntemleri kullanılarak sadece apoptotik hücrelerde aktif hale gelen (örneğin kaspazlar) ya da eksprese olan (bcl-2) bazı proteinlerin dokuda tespit edilmesi esasına dayanır. Flow sitometri yardımı ile floresan bir madde ile işaretlenmiş antikor kullanılarak apoptoziste eksprese olduğu bilinen herhangi bir hücre yüzey proteininin saptanması mümkündür.

Apoptozisin tanı yöntemlerinden her biri bir basamak oluşturmaktadır. Sadece bir tanesini kullanarak bir hücrenin apoptozise gittiğini ya da ölen bir hücrenin apoptozis nedeniyle mi, nekrozis ile mi öldüğü söylenemez. Bu yöntemler birbirini destekleyecek şekilde bir arada kullanılmalıdır.

Apoptozis mekanizmasının belirlenmesi ile embriyonik hayattan itibaren birçok soruya yanıt bulunacaktır. İlerleyen çalışmalar yardımı ile bu mekanizmanın açıklığa kavuşturulması ve kontrol edilebilir hale getirilebilmesi ile birçok hastalığın

etki mekanizması anlaşılacak ve bu hastalıkların oluşması engellenebilecek tedavi protokolleri geliştirilebilecektir

Kaynaklar

1. Kerr J F R, Wyllie A H, Currie A R. Apoptosis: a basic biological phenomenon with wide-ranging implications in tissue kinetics. *Br J Cancer*, 1972; 26:239-257.
2. Duke R C, Chervenak R, Cohen J J. Endogenous endonuclease-induced DNA fragmentation: An early event in cell-mediated cytolysis. *PNAS*, 1983; 80:6361-6365.
3. Orrenius S. Mitochondrial regulation of apoptotic cell death, *Toxicology Letters*, 2004; 149:19-23.
4. Wyllie A H, Kerr J F R, Currie A R. Cell death: the significance of apoptosis. *Int Rev Cytol*, 1980; 68:251-306.
5. Kerr J F R, Winterford C M, Harmon B V. Apoptosis-its significance in cancer and cancer therapy. *Cancer*, 1994; 73:2013-2026.
6. Arends M, Wyllie A H. Apoptosis: mechanism and roles in pathology. *Int Rev Exp Pathol*, 1991; 32:223-254.
7. Kanduc D, Mittelman A, Serpico R, et al. Cell death: Apoptosis versus necrosis. *International journal of oncology*, 2002; 21:165-170.
8. Saunders J W. Death in embryonic systems. *Science*, 1966; 154:604-612.
9. Cooper G M. Cell signaling. In: *The Cell: a molecular approach*. ASM press, 2th, Washington; D C 2000; 13, PP:523-552.
10. Nemes Z, Steinert P M. Bricks and mortar of epidermal barrier. *Exp Mol Med*, 1999; 31:5-9.
11. Kalinin AE, Kajava A V, Steinert P M. Epithelial barrier function: assembly and structural features of the cornified cell envelope. *Bio-essays*, 2002; 24:789-800.
12. Ovalı E. Apoptozis. In: Ustaçelebi Ş. *Temel ve Klinik Mikrobiyoloji*, Ankara, Güneş Kitabevi, 1999; PP:195-203.
13. Becker E B E, Bonni A. Cell cycle regulation of neuronal apoptosis in development and disease. *Progress in Neurobiology*, 2004; 72:1-25.
14. Li P, Chopp M, Jlang N, Zagala C. *In situ* detection of DNA fragmentation after focal cerebral ischemia in mice. *Brain Res Mol*, 1995; 28:164-168.
15. O'Hare M, Wang F, Park D S. Cyclin-dependent kinases as potential targets to improve stroke outcome. *Pharmacol Ther*, 2002; 93:135-143.
16. Rink A, Fung K M, Trojanowsky J Q, Lee V M, Neugebauer E, McIntosh T K. Evidence of apoptosis cell death after experimental traumatic brain injury in the rat. *Am J Pathol*, 1995; 147: 1575-1583.
17. Ortiz-Ardan A, Nelson E G. Apoptotic cell death in renal diseases. *Nephron*, 1994; 14: 391-407.
18. Mountz JD, Zhou T. Apoptosis and Autoimmunity. In: Kopman WJ (ed). *A Textbook of Rheumatology: Arthritis and Allied Conditions*. Lippincott Williams & Wilkins 2001.
19. Borner C. The Bcl-2 protein family: sensors and checkpoints for life or-death decisions. *Mol Immunol*, 2003, 39:615-647.
20. Scorrano L, Korsmeyer SJ. Mechanism of cytochrome c release by proapoptotic Bcl-2 family members. *Biochem Biophys Res Commun*, 2003; 304: 437-444.
21. Wang X. The expanding role of mitochondria in apoptosis. *Genes & Development*, 2001; 15:2922-2933.
22. Vaux D L, Weissmann I L, Kim S K. Prevention of programmed cell death in *Caenorhabditis elegans* by human bcl-2. *Science*, 1992; 258:1955-1957.
23. Sprick M R, Walczak H. The interplay between the Bcl-2 family and death receptor-mediated apoptosis. *Biochimica et Biophysica Acta*, 2004, 1664: 125-132.
24. MacEwan D J. TNF ligands and receptors: a matter of life and death. *British Journal of Pharmacology*, 2002; 135:855-875.
25. Ashkenazi A, Dixit V M. Death receptors: Signaling and modulation. *Science*, 1998; 81:1305-1308.
26. Krammer P H. CD95's deadly mission in the immune system. *Nature*, 2000; 407:789-795.
27. Scaffidi C, Fulda S, Srinivasan A, Friesen C, Li F, Tomaselli K J, Debatin K M, Krammer P H, and Peter M E. Two CD95 (APO-1 / Fas) signalling pathways, *EMBO J*, 1998; 17:1675-1687.

28. Sprick M R, Walczak H. The interplay between the Bcl-2 family and death receptor-mediated apoptosis. *Biochimica et Biophysica Acta*. 2004; 1964:125-132.
29. Budiharjo L, Oliver H, Lutter M, Luo X, and Wang X, Biochemical pathways of caspase activation during apoptosis. *Annu Rev Cell Dev Bio.*, 1999; 15:269-290.
30. Cikala M, Wilm B, Hobmayer E, Bottger A, and David C N. Identification of caspases and apoptosis in the simple metazoan *Hydra*. *Curr Biol*, 1999; 9:959-962.
31. Earnshaw W C, Matins L M, Kaufmann S H. Mammalian caspases: structure activation, substrates, and functions during apoptosis. *Annu Rev Biochem* 1999; 68:383-424.
32. Hengartner M O, The biochemistry of apoptosis. *Nature*, 2000; 407:770-776.
33. Huppertz B, Frang HG, Kaufmann P. The apoptosis cascade-morphological and immunohistochemical methods for its visualization. *Anat Embryol*, 1999; 200:1-18.
34. Willingham M C. Cytochemical methods for the detection of apoptosis. *J.Histochem. Cytochem*, 1999; 47:1101-1109.
35. Hilton D A, Love S, Barber R. Demonstration of apoptotic cells in tissue sections by in situ hybridization using digoxigenin-labeled poly-A oligonucleotide probes to detect thymidine-rich DNA sequences, *J Histochem Cytochem*, 1997; 42:13-20.
36. Didenko VV, Tunstead JR, Hornsby PJ, Biotin-labeled hairpin oligonucleotides: probes to detect double-strand breaks in DNA in apoptotic cells. *Am J Pathol*, 1998; 152:897-902.
37. Arends M J, Morris R G, Wyllie AH, Apoptosis: The role of the endonuclease. *Am J Pathol*, 1990; 136: 593-608.
38. Loo D T, Rillema J R, Measurement of cell death, In: Mather JP, Barnes D, *Animal Cell Culture Methods*. Academic Press, 1998; 57, PP:252-265

Yazışma adresi:

Doç. Dr. M. Kemal ÖZBİLGİN
Celal Bayar Üniv. Tıp Fak.
Histoloji-Embriyoloji ABD
Manisa
kemalozbilgin@yahoo.com

Çeşitli Antiseptik ve Dezenfektanların Nozokomiyal İnfeksiyon Etkeni Olan Mikroorganizmalara Karşı Etkinliklerinin Araştırılması

Investigation of Activities of the Various Antiseptics and Disinfectants Against Microorganisms Causing Nosocomial Infections

¹Tamer AKÇA, ¹Gönül ASLAN, ²Çilem YILDIZ, ²Seda TEZCAN, ²Feza OTAĞ, ²Gürol EMEKDAŞ

¹ Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Anabilim Dalı, Mersin - Türkiye

² Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Mersin - Türkiye

Geliş Tarihi:24 Ocak 2006

Özet

Kontamine yüzeyler patojen mikroorganizmaların rezervuarı olmakta ve nosokomiyal infeksiyonların riskini arttırmaktadır.

Antiseptik ve dezenfektanların yaygın kullanımı bu maddelere karşı direnç gelişimine yol açmaktadır. Plazmid aracılığıyla oluşan bu direnç gelişimi dirençli bakteri enfeksiyonlarını önlemede yeni sorunları ortaya çıkarmaktadır. Bu çalışmada amaç hastane infeksiyonu etkeni olarak izole edilen suşlara hastanemizde yaygın olarak kullanılan altı dezenfektanın etkisinin araştırılmasıdır. Çalışmada cerrahi yoğun bakım servisimizden izole edilen çeşitli mikroorganizmalar ve standart mikroorganizmaların 10^5 , 10^7 , 10^9 konsantrasyondaki süspansiyonlarının dezenfektan kuyucukları içeren Mueller-Hinton besiyerine ekimleri yapılmış, 35-

37°C de bir gece inkübasyon sonrası dezenfektanların mikroorganizmalar üzerine etkileri kuyucukların etrafındaki zon çapları ölçülerek değerlendirilmiştir.

Dezenfektanların tümünün çalışılan suşların 10^5 konsantrasyonlarına etkili bulunurken 10^7 , 10^9 konsantrasyonlarında bazı dezenfektanların bazı suşlara etkisinin sınırlı olduğu yada etkilemediği tesbit edilmiştir.

Nosokomiyal İnfeksiyonlar mekanik temizliğin yeterli zamanlarda yapılması ile önlenabilmektedir.

Anahtar sözcükler: Antiseptikler, dezenfektanlar, hastane infeksiyonu etkenleri

Abstract

Contaminated surfaces can act as a reservoir for pathogenic microorganisms and potentially

exacerbate the risk of nosocomial infections.

Plasmid mediated resistance to antiseptics and disinfectants as a result of the common usage of them created intractable problems about the protection of some particular bacterial infections. In view of this we aimed to investigate the in vitro efficiency of some disinfectants which are commonly used in our hospital, against some nosocomial isolates by quantitative suspension method.

Microorganisms which were isolated from the surgery intensive care unit and standart microorganisms have been inoculated onto Mueller-Hinton agar at 10^5 , 10^7 , 10^9 cfu/ml concentrations. After overnight incubation at 35-37°C, their effects have been evaluated as the diameter of the inhibition zones. All the disinfections were effective against the 10^5 cfu/ml concentrations of the evaluated microorganisms but some of them were uneffective or partially effective against the 10^7 , 10^9 cfu/ml concentrations of some particular microorganisms. It was concluded that the nosocomial infections can be prevented due to the applications done after mechanical cleaning and in the sufficient time period.

Key words: Antiseptics, disinfectants, nosocomial patogens

Giriş

Dezenfeksiyon, mikrobiyal kontaminasyon sonrası olası bir infeksiyonu engellemek için ortamdaki (özellikle hastane ortamı) potansiyel tehlikeye sahip mikroorganizmaları tür ve sayı olarak azaltmak, yok etmek veya uzaklaştırmak amacıyla yapılmaktadır. Dezenfektanlar, mikroorganizmaların hücre zarı işlevini bozarak,

hücre proteinlerini denatüre ederek, enzimlerin aktivitesini bozarak ve nükleik asitleri etkileyerek mikrobisit veya mikrobiyostatik etki göstermektedir^{1,2}.

Dezenfektan ve antiseptiklerin kullanımı ilk kez 19. Yüzyılın ilk yarısında Macaristanlı Dr. Semmelweis tarafından hastane doğum odasında lohusalık ateşini önlemek amacıyla klor bileşiklerinin uygulanmasıyla başlatılmıştır³.

Günümüzde hastane infeksiyonlarını önlemede; el yıkama, eldiven ve galoş kullanımının yanı sıra, çevre temizliği, dezenfeksiyon ve sterilizasyon yöntemlerinde sağlanan gelişmeler ve uygulanan yöntemlerin bir protokol çerçevesinde oluşturulan kurullar tarafından takibinin hastane infeksiyonu riskin en aza indirilebileceği gösterilmiştir⁴.

Hastane infeksiyonlarına neden olan, hastalarda ve hastane çalışanlarında kolonize olan mikroorganizmaların, toplumdakilere kıyasla antibiyotiklere karşı daha dirençli oldukları bilinmektedir. Bu bakteriler hastanelerde özellikle yoğun bakım birimleri başta olmak üzere tüm servislerde görülen hastane infeksiyonları etkenleri arasında önemli yer tutmakta ve tedavi güçlükleri yaratmaktadır⁵. Bunun yanı sıra son yıllarda antiseptik ve dezenfektanların yaygın kullanımına paralel olarak bu maddelere plazmid aracılığıyla direnç gelişimi bakteri infeksiyonlarını önlemede yeni sorunları ortaya çıkarmaktadır¹.

Çalışmamızda hastanemizde kullanılan çeşitli dezenfektanların cerrahi yoğun bakım servisimizden izole edilen çeşitli suşlara in vitro etkisinin araştırılması amaçlanmıştır.

Materyal Metod

Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi Mikrobiyoloji laboratuvarına

cerrahl yoğun bakım ünitesinden gönderilen 5 klinik izolat bu çalışmaya dahil edilmiştir. Çalışmada biri distile su diğeri kan kültüründen izole edilen IBL pozitif *Burkholderia stabilis* (*B.stabilis*), trakeal aspirat örneğinden izole edilen dirençli *Pseudomonas aeruginosa* (*P.aeruginosa*), kan kültüründen izle edilen Metisiline dirençli *Staphylococcus aureus* (MRSA) ve idrar kültüründen izole edilen Metisiline duyarlı *Staphylococcus aureus* (MSSA) suşları kullanılmıştır.. Kullanılan 5 klinik izolat, klasik yöntemler ve ID32 E, ID32 Staf, (Biomeruex) paneli kullanılarak Mini API (Biomeruex) cihazında tiplendirilmiştir. Çalışmada standart suş olarak *S.aureus* ATCC 25923, *P.aeruginosa* ATCC 27853, kullanılmıştır. Çalışmamızda hastanemizde dezenfektan ve antiseptik olarak üretici firmanın önerdiği şekilde sulandırılıp kullanılan povidon iyot (%7.5) scrub, povidon iyot (%10) antiseptik solüsyonu, formalin (%37), gluteraldehit (%2.2-2.5), çamaşır suyu sodyum hipoklorid (%5), setrimid (%15)+ klorheksidin (%1.5) 1/100 sulandırımı kullanılmıştır. Bekleme süreleri üretici firma önerileri doğrultusunda Povidon iyot (%7.5) scrub, povidon iyot (%10) için 2 dakika, setrimid+ klorheksidin için 30 dakika, formalin , gluteraldehit ve sodyum hipoklorid için 10 dakika olmuştur. Standart suşlar ve klinik izolatlarda %5 kanlı agara yoğun ekim yapılarak 35-37°C 'de bir gece inkübasyona bırakılmıştır. Ertesi gün üretilen mikroorganizmaların 10^5 , 10^7 , 10^9 'luk konsantrasyonları steril serum fizyolojik (SF) ile hazırlanıp spektrofotometrik olarak ayarlanmıştır^{7,9}. Çalışmada kullanılan Müeller-Hinton agarlar 4 eşit parçaya bölünmüş, her parçanın merkezine 5 mm çapında çukurlar açılmıştır. Daha sonra her mikroorganizmanın elde edilen 10^5 , 10^7 , 10^9 'luk süspansiyonları ayrı Müeller-Hinton agarların yüzeyine pamuklu silgiç

ile yoğun ekim tarzında sürülmüş, bu işlemlerden sonra Müeller-Hinton agarda açılmış olan çukurların içine 30 mikro litre farklı dezenfektan solüsyonları konulmuştur.

Sonuçlar

Her suşun farklı konsantrasyon için yapılan ekimlerin değerlendirilmesi sonucu dezenfektan kuyucukları içeren Müeller-Hinton agar da üç farklı üreme paterni gözlemlenmiştir. Hiç üreme olmaması, belli zon çapları oluşması ve dezenfektan kuyucuğundan itibaren yaygın üreme gözlenmesi çalışmada kullanılan dezenfektanların tümünün, suşların 10^5 konsantrasyonlarına etkili olduğu tespit edilmiştir.

Tüm suşların 10^7 konsantrasyonları çoklu ilaç direnci bulunan *P. aeruginosa* dışında formaline duyarlı bulunmuş, özellikle formalinin etrafında yaklaşık 40mm ve üzerinde zon çapı olduğu, çamaşır suyunun etrafında 0-25mm arasında zon çapı oluşturduğu dikkat çekmiştir. Çalışmada kullanılan suşların çoğu sodyum hipokloridten etkilenmemiştir.

Standart suş olarak kullanılan *S. aureus* ATCC 25923 ve *P. aeruginosa* ATCC 27853, 10^7 CFU/ml konsantrasyonda sadece gluteraldehite karşı direçli bulunmuştur.

Povidin iyot dışında kullanılan dezenfektanların tüm suşların 10^9 CFU/ml konsantrasyonuna etkisiz olduğu görülmüştür

Tartışma

İnsanların çevresinde bulunan, yakın temasta oldukları ortam ve gereçlerdeki mikroorganizmalar enfeksiyon oluşturma potansiyeline sahiptir. Özellikle nemli ve organik materyal içeren ortamlarda mikroorganizmalar kolayca çoğalmaktadır. Aseptik koşullar sağlandığı ve

muhafaza edildiği ortamlar dışındaki her ortam patojen mikroorganizmaları barındırmaktadır. Bu nedenle doğal olarak hastane ortamları da mikroorganizmalarla kontamine olmaktadır⁹.

Hastane infeksiyon etkenlerinin taşınmasında personel ve hastaların elleri çok önemli bir rol oynamaktadır. *P.aeruginosa* ve *S. aureus* gibi mikroorganizmalar hastane ortamında ameliyathane ve yoğun bakım birimlerinde kullanılan araç ve gereçlere kısa sürede kolonize olarak antibiyotiklere dirençli ciddi hastane infeksiyonlarına neden olmaktadır. Hastane infeksiyonları ile mücadelede öncelikle uygulanması gereken asepsi ve antisepsi kurallarına uyulmasıdır¹⁰.

Dezenfektan maddelerin etkin olabilmesi için, kullanılması gereken yoğunluğun ve etki süresinin doğru uygulanması gerekmektedir. Dezenfektanların sulandırılmış halde çok uzun süreler bekletilmesi durumunda etkinliği azalmakta yada nemli ortamlarda kolay üreyen *P.aeruginosa*, *B.cepacia* gibi mikroorganizmaların çoğalmasına zemin oluşturmaktadır^{5,11,12}.

Geleneksel olarak düşük patojeniteli veya patojen olmadığı kabul edilen gram negatif çomakların neden olduğu fırsatçı enfeksiyonlar ve çeşitli dirençli mikroorganizmaların neden olduğu inatçı enfeksiyonlar şimdi önemli problemlere yol açmaktadır. Bazı MRSA, *S. marcescens*, *P. aeruginosa* and *B. Stablis* suşlarının klorheksidin ve benzalkonyum kloride dirençli olduğu bulunmuştur.^{5,11,12}

Çalışmamızda kullanılan dezenfektanların bu dirençli suşlara 10^7 ve 10^9 konsantrasyonlara etkilerinin az olduğu bulunmakla beraber zon çaplarına bakarak etkilerinin değerlendirilebileceği düşünülmüştür. Elimizde zon çaplarının dezenfeksiyon ve antisepsi ile orantısını gösterecek yeterli bilgi bulunmamaktadır.

Dezenfektan etkinliği hakkında zon çaplarının verdiği fikir doğrultusunda zon çapı ≥ 35 mm olan formalinin (%37) ve zon çapı ≥ 21 mm olan germinexin® diğer dezenfektanlara göre daha etkin olduğu düşünülmüştür.

Çamaşır suyunun ise mikroorganizmalar için zon çapı ≤ 18 mm bulunmuş ve beklenenden daha az düzeyde etkili olduğu sonucuna varılmıştır. Kullandığımız dezenfektanların çoğunun *S.aureus* ATCC 25923 suşunun, 10^5 ve 10^7 konsantrasyonlarına etkili olduğu tespit edilmiş olmakla beraber 10^9 konsantrasyonlarına ise tüm dezenfektanlar etkisiz bulunmuştur.

Karadenizli ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada dezenfektanların, kullanılan standart suşların (*S.aureus* ATCC 25923, *P.aeruginosa* ATCC 27853, *E.coli* ATCC 25922 ve *K.pneumoniae* ATCC 13883) tamamının ve hastane infeksiyonu etkeni mikroorganizmalardan MRSA, *K.pneumoniae* üremelerini 10^5 , 10^7 , 10^9 konsantrasyonlarında engellediği ancak *P.aeruginosa* etkisiz kaldığı bildirilmiştir. Çalışmada örnekler oda sıcaklığında inkübe edilerek sonuçlar değerlendirilmiş ve dezenfektanların ortamdaki mikroorganizmalara etkileri belirlenmiştir. Tüm dezenfektanların standart bakteri suşlarına göre Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesinde izole edilen suşlara daha az etkili olduğu vurgulanmış, bu nedenle hastane infeksiyonları açısından dikkat çekici bir bulgu olarak yorumlanmıştır¹³.

Yaptığımız çalışmada mikroorganizmalar, dezenfektanlarla önerilen etki süresince bekletilerek ekimleri yapıldıktan sonra etüve alınmış $35-37^\circ$ C de inkübe edilmiştir. Bu yöntemle mikroorganizmanın dezenfektandan beklenen etki süresi sonundaki μ kontaminasyonunda patojenitesini devam ettirip ettirmediğini gözlemlemek amaçlanmıştır

Sonuçta da hastane kaynaklı dirençli ve yoğun mikroorganizmaların dezenfeksiyon, antisepsi uygulamalarından kısa süre sonra ki kontaminasyonlarında, hastane infeksiyonu gelişmesine engel olamayacağı düşünülmüştür. Bu nedenle dezenfeksiyon ve antisepsi uygulamaları mümkün olduğunca mekanik temizlik sonrası ve yeterli sürede gerçekleşmelidir. Çalışmamızda kullanılan mikroorganizmaların hastane kaynaklı olması yanı sıra yoğun bakım ünitesinden izole edilmiş olması nedeni ile daha dirençli oldukları sonucuna varılmıştır.

Sonuç olarak dezenfektanların yeterli konsantrasyon ve uygun sürede kullanımı ile etkin sonucun alınabilmesi için İnfeksiyon Kontrol Komitelerinin ülke ve dünya genelindeki verilerin yanında zaman zaman kendi hastanelerinde kullanılan dezenfektanların kendi izolatlarına karşı etkinliklerini belirlemelerinin ve bu bulguların tüm birimlere duyurulmasının faydalı olacağı kanısındayız.

Kaynaklar

1. Rutala, WA, Stiegel MM, Sarubbi FA et al. Susceptibility of antibiotic-susceptible and antibiotic-resistant hospital bacteria to disinfectants. *Infect Control Hosp Epidemiol*, 1997; 18;417-421.
2. Allison DG. A Review: Taking the sterile out of sterility. *J Appl Microbiol*, 1999;87:789-793.
3. Trampuz A, Widmer AF. Hand Hygiene: A Frequently Missed Lifesaving Opportunity during Patient Care, *Mayo Clin Proc*, 2004;79:109-116.
4. Gould D, Wilson-Barnett J, Reani E. Nurses' infection-control practice: hand decontamination, the use of gloves and sharp instruments. *Int J Nurs Study*,1996;33:143-60.
5. Yasuda T, Yoshimura Y, Takada H, Kawaguchi S, Ito M, Yamazaki F, Iriyama J, Ishigo S, Asano Y. Comparison of bactericidal effects of commonly used antiseptics against pathogens causing nosocomial infections. *Dermatology*, 1997;195:19-28.
6. Otag F, Ersoz G, Salcioglu M, Bal C, Schneider I, Bauernfeind A. Nosocomial bloodstream infections with *Burkholderia stabilis*. *J Hosp Infect*, 2005; 59(1):46-52.
7. NCCLS. 4th Ed Quality assurance for commercially prepared microbiological culture media Approved standard Document M22-A 1990;10:No.14.
8. NCCLS. 4th Ed. Performance standards for antimicrobial disk susceptibility tests Approved standard Document M2-A4 1990;10: No.7.
9. Weber DJ, Rutala WA. Role of environmental contamination in the transmission of vancomycin-resistant enterococci. *Infect Control Hosp Epidemiol*, 1997;18:306-309.
10. Rutala WA. Antisepsis, disinfection and sterilization in hospitals and related institutions in: Murray PR, Baron EJ, (eds.) *Manuel of Clinical Microbiology*. 6th ed., Washington: 1995.
11. McLure AR, Gordone J. In vitro evaluation of povidone-iodine and chlorhexidine against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *J Hosp Infect*, 1992; 21:291-299.
12. Jono K, Higashide E. Bacterial tolerance to benzalkonium chloride and chlorhexidine gluconate. *J Antibact Antifungal Agents*, 1986;14:541-550.
13. Karadenizli A, Mutlu B, Gündes S, Ergen K, Vahaboglu H, Bingol R. Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesinde Nozokomiyal İnfeksiyon Etkeni Olan Bakterilere Karşı Bazı Dezenfektanların Etkilerinin Karşılaştırılması. *Türk Mikrobiyol Cem Derg*, 2003; 33, 130-133.

Yazışma adresi:

Tamer AKÇA

Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi

Genel Cerrahi Anabilim Dalı

MERSİN

