SAĞLIK & BİLİM 2024
GÜNCEL TIP - I

Editör
Doç. Dr. Şeyho Cem YÜCETAŞ

EFEAKADEMİ YAYINLARI

Sağlık & Bilim 2024 GÜNCEL TIP - I

Editör: Doç. Dr. Şeyho Cem YÜCETAŞ

SAĞLIK & BİLİM 2024
GÜNCEL TIP - I



Editör
Doç. Dr. Şeyho Cem YÜCETAŞ

EFEAKADEMİ YAYINLARI

SAĞLIK & BİLİM 2024
GÜNCEL TIP
-I-

Editör
Doç. Dr. Şeyho Cem YÜCETAŞ

EFEAKADEMİ YAYINLARI

SAĞLIK & BİLİM 2024: Güncel Tıp -I

Editör
Doç. Dr. Şeyho Cem YÜCETAŞ ORCID (0000-0002-2891-1805)

ISBN 978-625-392-059-3
E-ISBN 978-625-392-060-9
DOI: https://doi.org/10.59617/efepub2024110
1. Baskı Mart 2024

Bu eserin; yayın, satış ve kopyalama hakları EFE AKADEMİ'ye aittir.

Kütüphane Kartı

SAĞLIK & BİLİM 2024: Güncel Tıp -I
YÜCETAŞ, Şeyho Cem
1. Basım 360 s., 160 x 235 mm. Kaynakça var, Dizin yok.
Türü: Özgün Bilimsel Kitap
Anahtar Kelimeler:
1. Araştırma 2. Bilim 3. Eğitim 4. Sağlık 5. Tıp

Dizgi / Design	İsa Burak GÜNGÖR (burakgungor@efeakademi.com)
Kapak Tasarım / Cover Design	Gamze DUMLU (gamzedumlu.2710@gmail.com)
Sertifika No / Certificate No	49168
Matbaa Sertifika /Printing Certificate	49168
Efe Akademik Yayıncılık / Efe Akademik Publishing	Cağaloğlu Yokuşu Cemal Nadir Sokak Büyük Milas Han No: 24/125 Fatih/ İSTANBUL 0212 520 52 00 - www.efeakademi.com
Efe Akademik Yayıncılık Matbaa Adres: / Efe Akademik Publishing Printing Adress:	Cağaloğlu Yokuşu Cemal Nadir Sokak Büyük Milas Han No: 24/125 Fatih/ İSTANBUL 0212 520 52 00 - www.efeakademi.com

EFEAKADEMİ YAYINLARI

ÖNSÖZ

Sağlık insanlığın var olduğu günden bugüne insanların en fazla arayış içerisinde olduğu konuların başında gelmektedir. İnsanlık tarihi boyunca sağlık her zaman bilim ve teknolojinin odak noktasında yer almış, bilime ve teknolojiye yön vermiştir. Bu bakımdan sağlık geçmişten günümüze bilim insanlarının en fazla araştırma yaptığı bilim alanı olmuştur.

Sağlık bilimleri temel alanı başta tıp alanı olmak üzere hem kendi içerisinde bir çok alt disiplinin olması hem de diğer bilim dallarıyla ilişkili olması çok geniş bir konu kapsamına sahip olmasına neden olmuştur. Tıp alanında bilim insanlarının ve çalışanların gelişmesinde bu geniş kapsamda en temel ve güncel bilgiye sahibi olmak oldukça önemlidir. Bu amaçla Sağlık & Bilim: Güncel Tıp kitap serisiyle sağlık bilimleri ve tıp alanının farklı alt disiplinlerinden bilimsel çalışmaları derleyerek siz değerli okuyucularımıza temel ve güncel bilgileri ulaştırmayı amaçladık.

"Sağlık & Bilim 2024: Güncel Tıp-I" kitabına bilimsel çalışmalarıyla destek olan ve emeği geçen bölüm yazarı akademisyenlerimize ve sağlık çalışanlarına gönülden teşekkür ederiz.

Editör

Doç. Dr. Şeyho Cem YÜCETAŞ

İÇİNDEKİLER

TİP 2 DİYABET TEDAVİSİNDE GÜNCEL UYGULAMA VE YAKLAŞIMLAR.....9
Berna ÖZTÜRK KARAGÖZ

KİSTİK AKCİĞER HASTALIKLARININ TEDAVİSİNDE GÜNCEL UYGULAMA VE YAKLAŞIMLAR..... 23
Beniz İrem ERSOY ŞIĞVA

AKCİĞER HASTALIKLARININ, UYKU BOZUKLUKLARININ VE HİPOKSİYLE İLİŞKİLİ DURUMLARIN GAZ SENSÖRLERİ İLE TEŞHİSİ..... 33
Sezen TEKİN, Irmak KARADUMAN ER, Selim ACAR

KRONİK OBSTRÜKTİF AKCİĞER HASTALARINDA AŞILAMA.. 51
Nurgül BOZKURT

ÜRİNER SİSTEM HASTALIKLARININ TEDAVİSİNDE GÜNCEL UYGULAMA VE YAKLAŞIMLAR..... 61
Berat DENİZ

İDRAR YOLLARI ENFEKSİYONLARINA GÜNCEL YAKLAŞIM 77
Kadir KÖRPE

ÜRİNER SİSTEM TAŞ HASTALIĞINDA MEDİKAL EKSPULSİF TEDAVİ..... 87
Sercan SARI

ÜROLOJİK AÇIDAN İDRAR ANALİZİ 95
Volkan SELMİ

MİKROSKOPİK HEMATÜRİ 109
Volkan SELMİ

PROSTAT TEDAVİSİNDE GÜNCEL UYGULAMA VE YAKLAŞIMLAR.....117
Hakan ŞIĞVA

PATELLOFEMORAL ARTİRİT.....129
Bilgehan OCAK, Süleyman Kaan ÖNER

HEPATİT C VİRÜSÜ VE GENOTİP DAĞILIMI 143
Ahmet ÇALIŞKAN

ENDOMETRİYUM KANSERİ TEDAVİSİNDE GÜNCEL YAKLAŞIMLAR.....153
Meryem İlkay KARAGÜL, Zehra DEMİRAY ASOĞLU

BİYOMEDİKAL ALANDA KULLANILAN NANOPARTİKÜLLERİN HEPATOTOKSİSİTESİ.....173
Seda ŞİMŞEK

DENEYSEL NEKROTİZAN ENTEROKOLİT'TE D-LAKTAT'IN TANISAL ROLÜ 189
Ayşe Betül ÖZTÜRK, Cüneyt TURAN

TİROİD HASTALIKLARININ TEDAVİSİNDE GÜNCEL YAKLAŞIMLAR.....201
Hikmet ÖZESMER, Eda YILDIZHAN, Burak Veli ÜLGER

OKSİTOSİN: GENEL BAKIŞ VE ERKEKLERDEKİ ROLÜ 209
Ayşen CANİKLİOĞLU, Mehmet CANİKLİOĞLU

GEBELİKTE ANTİFOSFOLİPİD SENDROMU VE YÖNETİMİ.....227
Selma ERMİN

ERKEN MEMBRAN RÜPTÜRÜ YÖNETİMİ 239
Feden Kübra ÖZDİLEK KIRÇİÇEĞİ

GEBELİK VE ÖLÜ DOĞUM 251
İhsan ŞAFAK

AİLE PLANLAMASI VE KONTRASEPSİYON YÖNTEMLERİ 261
İhsan ŞAFAK

ANNE SESİ VE BEYİN GELİŞİMİ.....275
Erdal HORATA, Abdullah ORTADEVECİ

PSİKİYATRİ ALANINDA GÜNCEL BİR KAVRAM: NÖROÇEŞİTLİLİK.....283
Ersel BULU

ADLİ YAŞ TAHMİNİNDE GÜNCEL UYGULAMALAR VE UMUT VAADEDEN YENİ YAKLAŞIMLAR.....293
Tuğçe KOCA YAVUZ

TEK SAĞLIK.....307
Nesrin ÇAKICI

ANTİBİYOTİK DİRENCİ.....321
Nesrin ÇAKICI

AKILCI İLAÇ KULLANIMIN TOPLUM SAĞLIĞI AÇISINDAN ÖNEMİ VE SAĞLIK ÇALIŞANLARININ RÖLÜ.....341
Beyhan BAŞKAN, Hatice Kübra BAŞKAN, Burhan BAŞKAN

OBEZLERDE SAĞLIK HİZMETİ ALMANIN EŞİTSİZLİKLERİ VE ETİK BOYUTU ÜZERİNE BİR BAKIŞ AÇISI 351
Nazan ERENOĞLU SON

TİP 2 DİYABET TEDAVİSİNDE GÜNCEL UYGULAMA VE YAKLAŞIMLAR

Berna ÖZTÜRK KARAGÖZ

- Kurum Bilgisi: Dahili Tıp Bilimleri Bölümü, Tıp Fakültesi, Ağrı İbrahim Çeçen Üniversitesi, Ağrı/TÜRKİYE
- ORCID: 0000-0001-7187-1557
- Mail: bozkaragoz@agri.edu.tr

Diyabet

İnsan vücudu, tükettiğimiz yiyeceklerin çoğunu glikoza dönüştürür ve kan dolaşımına salar. Dolaşımdaki şeker miktarı yükseldiğinde pankreasa insülin salgılaması sinyali verilir. İnsülin, kan şekerinin enerji olarak kullanılmak üzere vücut hücrelerine girmesini sağlayan bir anahtar görevi görür.

Diabetes mellitus veya halk arasında daha çok bilinen adıyla şeker hastalığı (Diyabet), vücudun gıdayı enerjiye dönüştürme şeklini etkileyen kronik (uzun süreli) bir sağlık durumudur. Diyabette vücut yeterince insülin üretemez veya üretilen insülini gerektiği kadar kullanamaz. Yeterli insülin olmadığında veya hücreler insüline yanıt vermeyi bıraktığında kan dolaşımında çok fazla şeker kalır. Zamanla bu durum kalp hastalığı, görme kaybı ve böbrek hastalığı gibi ciddi sağlık sorunlarına neden olabilir.

Diyabet Tipleri

Diyabetin; tip 1, tip 2, gençlerde olgunluk başlangıçlı diyabet, gebelik diyabeti, neonatal diyabet ve endokrinopatiler, steroid kullanımı vb. nedeniyle ikincil diyabetler dahil olmak üzere çeşitli kategorileri vardır. Sayılan diyabet tiplerinin oluşum, gelişim ve tedavileri bu bölüm kapsamında değildir. Dolayısıyla ele alınmayacaktır. Yalnızca Tip 2 diyabet üzerine yoğunlaşılacaktır.

Diyabetin ana alt tipleri, klasik olarak insülin sekresyonundaki kusurdan kaynaklanan Tip 1 diyabet (T1D) ve/veya insülinin hedef hücrelerde etkisiz kalmasından kaynaklanan Tip 2 diyabettir (T2D). T1D çocuklarda veya ergenlerde görülürken, T2D'nin kötü yaşam tarzı ve diyet seçimleri nedeniyle uzun süreli hiperglisemisi olan orta yaşlı ve yaşlı yetişkinleri etkilediği düşünülmektedir. T1D ve T2D'nin patogenezi büyük ölçüde farklıdır ve bu nedenle farklı etiyolojileri, belirtileri ve tedavileri vardır.

T2D

Önceleri “insüline bağımlı olmayan Diabetes Mellitus” olarak tanımlanan T2D, dünya nüfusunun yaklaşık %6,2'sini etkileyen ciddi bir hastalıktır (Tuell et al., 2024). En yaygın diyabet tipi T2D’tir. Kronik ve metabolik bir hastalık olan T2D vakaların %90'ından fazlasını oluşturur (DeFronzo et al., 2015). T2D karbonhidrat, lipid ve protein metabolizmasının düzensizliği ile karakterize edilir ve insülin sekresyonu, insülin direnci veya her ikisinin birden bozulması sonucu ortaya çıkar (Forbes & Cooper, 2013).

Patofizyolojisinde 3 temel mekanizma rol oynamaktadır. Genellikle iskelet kası, karaciğer ve yağ dokusunda önceden var olan insülin direnci, insülin direncine bağlı gelişen pankreas β-hücreleri tarafından insülin salgısının giderek bozulması ve inkretin yetersizliğidir.

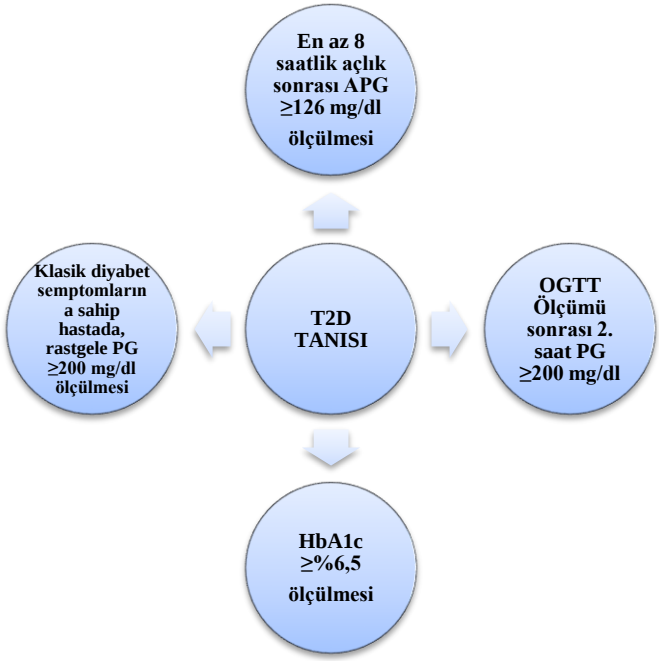
İnsülin; pankreasın β-hücreleri tarafından salgılanan bir hormondur. T2D'nin ilk aşaması insülinin etki gösterdiği reseptör düzeyindedir. Kişinin kendi ürettiği insülinin kullanımına direnç gelişir böylece vücudun insüline verdiği cevap bozulur. Bozulan bu cevap nedeniyle glukoz hücre içine giremez. Neticede hücre içine giren glukozun düzeyi azalır. Azalan insülin etkisi başta periferde bulunan kas ve yağ dokusu gibi dokularda glukozun tutulumunun düşmesine sebep olur. Bu şekilde lipit alım kapasitesi azalır dolayısıyla lipoliz baskılanamaz, serbest yağ asitlerinde ve sitokinlerde artış meydana gelir. Karaciğerde ise insülin kaynaklı inhibisyonun ortadan kalkmasıyla denge glukoneogenez tarafına döner, hepatik glukoz üretimi artar ve hiperglisemiye doğru giden bir tablo oluşur.

Hipergilisemiyi önlemek için β-hücreleri insülin sekresyonunu artırır, glukoz düzeyleri normal seviyede tutulmaya çalışılır. Ancak diyabet oluşma riski yüksek olan bireylerde, β-hücrelerinin fonksiyonu giderek azalır akabinde pankreastan yeterince insülin salgılanamaz, glukoza tolerans bozulur ve sonunda diyabet gelişir (Defronzo, 2009; Fujioka, 2007).

İnkretinler; gastrointestinal sistemde bulunan özel hücrelerden, glukoz alımına yanıt olarak salgılanan hormonlardır. İnkretinler insülin sekresyonunu stimüle eder ve gıda alımı sonrasında salınan total insülinin yaklaşık %60'ından sorumludur. T2D'nin gelişmesinin altında yatan nedenlerden birisi de inkretin hormon yetersizliğidir (Diabetes Mellitus Çalışma ve Eğitim Grubu, 2022).

T2D Tanısı

Günümüzde sıkça uygulanan diyabet tanı algoritması Şekil 1'de sadeleştirilerek sunulmuştur.



Şekil 1. T2D tanı algoritması

Diyabet tanısı koyabilmek için; Diyabet belirtilerine sahip veya diyabet olduğundan şüphe edilen bireylerin, açlık plazma glukozu (APG), rastgele plazma glukozu (PG) ve HbA1c değerlerine bakılmadır (Anand et al., 2006). HbA1c değeri, son 2 veya 3 aydaki glukoz seviyelerinin ortalamasını gösteren bir değerdir. Ayrıca gliseminin kısa süreli etkilerinden etkilenmez. Bu nedenle diyabet taramasında ve tanısında çok önemlidir (Ding et al., 2018). Kesin tanı koyulamayan hastalarda ve glukoz metabolizma bozukluğundan şüphe edilen bireylerde, oral glukoz tolerans testi (OGTT) kullanılmaktadır (Diabetes Mellitus Çalışma ve Eğitim Grubu, 2022). Bozulmuş açlık glukozu (BAG), APG'nin en az 8 saat süren açlık sonrasında 100-125 mg/dl arasında ölçülmesi olarak tanımlanır. APG'nin ≥126 mg/dl ölçülmesi diyabet tanısı koydurur. OGTT yapılırken ölçülen 2. saat PG 140-199 mg/dl aralığında bulunması Bozulmuş Glukoz Toleransı olarak ifade edilir. Kesin tanı koyduran değer ise PG ≥200 mg/dl olmasıdır. Bir diğer diyabet tanısı koyduran kriter de hiperglisemi semptomları ile rastgele PG ≥200 mg/dl olmasıdır. Bunun yanı sıra HbA1c değerinin %5,7-6,4 aralığında olması prediyabet, HbA1c'nin ≥%6,5 olması açık şekilde diyabet tanısını koydurur (Frumento et al., 2017).

T2D Patofizyolojisi

Normal glukoz homeostazisinin sürdürülmesi, koordineli bir şekilde gerçekleşmesi gereken, eş zamanlı devam eden üç sürece bağlıdır. Glukoz alımından sonra, pankreas tarafından insülin salgılanması uyarılır. Hiperinsülinemi-hiperglisemi kombinasyonu, splanknik (karaciğer ve bağırsak) ve periferik dokular (öncelikle kas) tarafından glukoz alımını etkili bir şekilde teşvik eder ve hepatik glukoz üretimini (HGÜ) baskılar. Bu kısa genel bakışta beta hücresi, kas veya karaciğer seviyesindeki kusurların glukoz intoleransı veya aşikâr diyabet gelişimine yol açabileceği açıktır.

Konunun tarihsel gelişiminde sıkça rastladığımız bir isim olan DeFronzo, yukarıda özetlenen olguyu derli toplu olarak ilk ifade eden isimdir. "Üçlü yapı" kavramını ilk kez öne sürdüğü çalışmasında DeFronzo (1988), insüline bağımlı olmayan diyabetin (bugün verdiğimiz isimle T2D) patogenezinden sorumlu iki temel kusurun olduğu kavramı geliştirmiştir. Buna göre, bazı T2D hastalarında birincil kusur β-hücresi seviyesinde başlar ve insülin sekresyonunda bir bozukluk olarak kendini gösterir; bu bireyler "zayıf diyabetik" hasta tarafından temsil edilmektedir. Diğer T2D hastalarında birincil kusur, dokuların (kas ve karaciğer) insüline duyarlılığında bir bozulma olarak başlar; bu bireyler obez diyabetik kişiler tarafından temsil edilmektedir. Bununla birlikte, hangi kusur (azalmış insülin sekresyonu veya insülin direnci) T2D gelişimini başlatırsa başlatsın, daha sonra ikinci anormalliğin ortaya çıkmasına yol açacaktır. Aslında, orta ila şiddetli glukoz intoleransının ortaya çıkmasından önce her iki kusurun da aynı anda mevcut olması gerekir. Yani toplamda üç yapı (kas, karaciğer ve β-hücreleri) T2D patogenezinin sorumluları olarak gösterilmiştir.

T2D kişiler hem doku (kas ve karaciğer) insülin direnci hem de bozulmuş insülin sekresyonu ile karakterize edilir. Tam gelişmiş diyabetik durumun gelişimini tam olarak anlamak için, aynı kişide insülin etkisi ile insülin salgılanması arasındaki dinamik etkileşimin, geniş bir insülin duyarlılığı aralığında incelenmesi gerekir (Defronzo, 1992).

Obez popülasyonlarda yapılan çalışmalar (Felber et al., 1987; Golay et al., 1988) göstermiştir ki kilo alımı insülin duyarlılığında belirgin bir azalma (%40-50) ile ilişkilidir. Bununla birlikte, beta hücresi insülin direncini dengelemek adına insülin salgılama kapasitesini uygun şekilde arttırdığı için glukoz toleransı normal kalır. Normalden bozulmuş glukoz toleransına (BGT'ye) ilerleme, insülin duyarlılığında daha fazla azalma ile ilişkilidir. Bununla birlikte, insülin sekresyonunda telafi edici bir artış olması nedeniyle

glukoz toleransı yalnızca hafif derecede bozulur. Aşikâr diyabetin başlangıcı, insülin direncinde herhangi bir ilave kötüleşme olmaksızın, insülin sekresyonunda hafif bir azalma ile baş gösterir. Şiddetli insülin direncinin varlığında insülin sekresyonundaki bu ılımlı düşüş, açık diyabetle sonuçlanır. Bu gözlemler, aşikâr T2D gelişiminde insülin direnci ile insülin salgılanması arasındaki kritik etkileşimin altını çizmektedir. Özetle, T2D en erken evresinde insüline karşı hem hepatik hem de periferik doku direnci iyice yerleşmiştir ve telafi edici hiperinsülineminin varlığı ile dengelenir. Aşikâr diyabet yalnızca pankreası insülin salgılanmasına yönelik artan ve sürekli talebi karşılayamayan kişilerde gelişir.

Günümüze kadar pek fazla ilgi görmemiş olsa da T2D patogenezine dair yabana atılamayacak bir açıklama da “tutumlu fenotip” hipotezidir. Hales and Barker (1992) tarafından öne sürülen bu hipoteze göre fetal ve erken bebeklik döneminde yetersiz beslenme, Langerhans adacıklarındaki β-hücrelerinin gelişimi ve işlevine zarar vermektedir. Damar sistemi ve innervasyon gibi adacık anatomisinin daha karmaşık özelliklerini içerebilen bu tür yapı ve fonksiyon kusurları, daha sonra T2D gelişmesine zemin hazırlamaktadır. Protein ve amino asitlerin bu süreçte önemli bir role sahip olduğu kanıtlanmış olsa da diğer beslenme kusurlarını göz ardı etmemek gerekir. Aslına bakılırsa, erken yaşamdaki beslenme kusurlarının türü ve zamanlaması arasındaki karmaşık etkileşimlerin, bazen "Sendrom X" olarak tanımlanan değişken anormalliklerin patogenezinin altında yatan neden olduğu ileri sürülmektedir. Bu erken değişiklikler duyarlılığı güçlü bir şekilde belirlerken, obezite, yaşlanma, fiziksel hareketsizlik ve muhtemelen insülin direncine yol açan diğer süreçler gibi ek faktörler de T2D başlangıç zamanı ve ciddiyetinin belirlenmesinde rol oynuyor olmalıdır. Bu hipotez daha sonra Barker ve meslektaşları (1993) tarafından da desteklenmiş ve doğum ağırlığı, vücut şekli, ebat gibi parametrelerin T2D gelişiminde etkili oldukları öne sürülmüştür.

Bir başka çalışmada Martin ve meslektaşları (1992), her ikisi de T2D hastası olan 86 çiftin çocukları ile yaptıkları çalışmada T2D gelişiminin, hem insüline bağımlı hem de insülinden bağımsız glikoz alım mekanizmalarındaki kusurlar yoluyla öngörülebileceğini ortaya koymuşlardır. Yazarlara göre bu kusurların, klinik hastalığın başlangıcından on yıldan fazla bir süre önce var olmaları, bunların, prediyabetik bir durumu karakterize eden, genetik olarak belirlenmiş özellikler olabileceğini düşündürmektedir. Aşırı kalori alımı, obezite ve β-hücre yetmezliği gibi diğer faktörler, bu birincil kusurlara eklenir veya sinerjistik olarak etkileşime girerek sonuçta T2D'nin gelişmesine yol

açar. Bu sonuçlar T2D gelişiminde genetik yatkınlığın da önemli bir faktör olduğunu göstermektedir.

T2D patofizyolojisinde rol oynayan bir başka doku da yağ dokusudur. Çok sayıda çalışmada (Abdul-Ghani et al., 2008; Bays et al., 2008; Ferrannini et al., 1983; Fraze et al., 1985; Montell et al., 2001; Williamson et al., 1966) yağ dokusunun fonksiyonunda meydana gelen bir bozulma sonucu insülinin antilipolitik etkisine karşı dirençli hale geldikleri öne sürülmektedir. Bu da plazma serbest yağ asidi (SYA) konsantrasyonunun gün boyu yükselmesine yol açar. Kronik olarak artan plazma SYA seviyeleri glukoneogenezi uyarır, karaciğer ve kaslarda insülin direncini indükler ve insülin salgılanmasını bozar. SYA'nın neden olduğu bu bozukluklara lipotoksisite denir. Normal işlevini kaybeden yağ hücreleri aşırı miktarda insülin direncine neden olan, inflamatuar ve aterosklerotik tetikleyici adipositokinler üretirken, adiponektin gibi insüline duyarlı hale getiren adipositokinlerin normal miktarlarını salgılamada başarısız olur. Büyüyen yağ hücreleri insüline dirençli hale gelmiş ve yağ depolama kapasitesi azalmıştır. Adipositlerin lipit depolama kapasitesi aşıldığında lipit kas, karaciğer ve beta hücrelerine "taşar" ve kas ve karaciğerde insülin direncine ve bozulmuş insülin sekresyonuna neden olur. Lipid ayrıca arteriyel vasküler düz hücrelere taşarak aterosklerozun hızlanmasına yol açabilir. Böylece yağ hücreleri üçlü yapıya eklenerek bir dörtlü meydana getirirler. Burada vurgulamak gerekir ki yağ dokusunda T2D patogenezine katkıyı başlatan dengesiz adiposit metabolizması ve değişmiş yağ topografisidir. Bunların kötü beslenmeyle ilgili oldukları aşikardır.

Şeker metabolizmasında ilgi çekici durumlardan biri bağırsaklardan glukoz sindiriminin, oral glukoz ile gözlenen plazma glukoz konsantrasyon profilini taklit eden intravenöz glukoz infüzyonundan çok daha büyük bir insülin cevabı ortaya çıkarmasıdır. Bu inkretin etkisinin büyük çoğunluğu iki hormonla açıklanabilir: glikoza bağımlı insülinotropik polipeptit (GIP) ve glukagon benzeri peptit-1 (GLP-1). Bu iki hormon temelde pankreastaki β-hücrelerinin yeteri kadar insülin üretmesini sağlar ve pankreatik β-hücrelerinin glukoz ve inkretin hormonlarına duyarlılığı, normal glukoz homeostazisinin sürdürülmesi için çok önemlidir. Yapılan araştırmalar göstermiştir ki T2D hastalarında inkretin etkisi belirgin şekilde azalmıştır veya yoktur. Bunun nedeni, GIP'in insülin sekresyonunu uyarma yeteneğinin azalmasından kaynaklanıyor gibi görünmektedir; bu, ya β-hücre fonksiyonunun genel bir bozulmasıyla ya da GIP sinyal yolundaki spesifik kusurlarla ilişkilidir. İnkretin etkisinin azalmasının yemek sonrası glisemik dalgalanmaları etkilemesi ve dolayısıyla glisemik kontrolün bozulmasında rol

oynaması muhtemeldir. Buna karşılık, GLP-1'in insülinotropik gücü çok daha az bozulmuş gibi görünmektedir, öyle ki dışarıdan verilen GLP-1 insülin sekresyonunu uyarabilir, glukagon sekresyonunu baskılayabilir ve açlık ve tokluk durumlarında plazma glukoz konsantrasyonlarını azaltabilir. Bu, inkretin bazlı glikoz düşürücü ilaçların (seçici GLP-1 reseptör agonistleri veya daha yakın zamanda, örneğin GIP ve GLP-1 reseptörlerini uyaran ko-agonistler) geliştirilmesine yol açmıştır (Ahn et al., 2023; Alicic & Neumiller, 2023; Lempesis et al., 2022; Nauck & Muller, 2023; Viggers et al., 2023). Burada inkretin hormonları T2D patofizyolojisinde etkin olan beşinci faktör olarak karşımıza çıkmaktadır. Bu hormonların insülin salımını teşvik etmekle kalmayıp, glukagon sekresyonunu baskılaması özellikle dikkate değerdir.

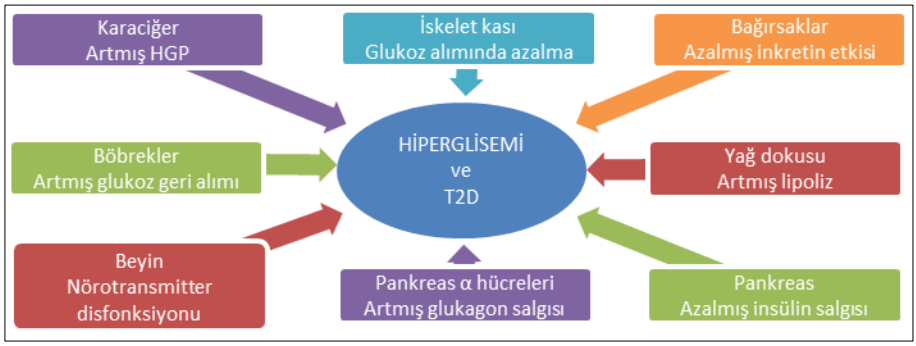
Sözü edilmişken glukagon salımının T2D patogenezinde yeri olduğunu belirtmek gerekir. Pankreastaki α-hücrelerinden salgılanan bu hormon HGÜ'ni uyararak plazma glukoz seviyesini artırır. Yani glukagon üretimini baskılayan bir ilaç T2D tedavisinde umut verici bir ilaç olacaktır. Plazma glukoz seviyesinin düşmesi ile T2D hastalarının buna bağlı patolojilere maruz kalma ihtimalleri azalmaktadır. Glukagon varlığında plazma glukoz seviyesinin yüksek olması glukagonu T2D patofizyolojisinde rol oynayan altıncı aktör yapmaktadır (Kitamura, 2024).

Bazı durumlarda böbreklerin kandaki fazla şekeri de geri alması sayesinde plazma glukoz konsantrasyonu artabilmektedir. Artmış kan glukoz seviyeleri T2D hastasının hiç istemeyeceği bir durumdur. Böbreklerde glukoz geri alımı Sodyum-Glukoz-ko-Transporter (SGLT) adı verilen iki enzim tarafından gerçekleştirilir. Bunlardan SGLT2 glukoz geri alımının %90'ından sorumlu iken SGLT1 ise yaklaşık %10'undan sorumludur. T2D hastalarında SGLT2 mRNA ve proteininin miktarlarında artış olduğu kayıtlara geçmiştir. Bu açıdan SGLT inhibitörleri T2D hastalığında kullanılabilecek rasyonel ilaçlardır. Dolayısıyla T2D patogenezinin yedinci faktörü böbreklerdir.

Ventromedial çekirdekleri içeren alt arka hipotalamus ve paraventriküler çekirdekleri içeren üst arka hipotalamus, iştahın düzenlenmesinde anahtar merkezler olan hipotalamik alanlardır. İnsülin bu alanlar üzerine etki ederek iştahı baskılar. Kemirgenlerde yapılan çalışmalar serebral insülin direncinin HGÜ'nin artmasına ve kas glikoz alımının

azalmasına yol açtığına dair kanıtlar sağlamıştır. Bu da beyni sekizinci faktör olarak T2D patogenezine dahil eder.

Özetleyecek olursak, kas ve karaciğerdeki insülin direnci ve β-hücre yetmezliği, T2D'deki temel patofizyolojik bozuklukları temsil eder. Artık β-hücresi yetmezliğinin önceden düşünülenden çok daha erken ortaya çıktığı ve daha şiddetli olduğu kabul edilmektedir. Bozulmuş glukoz toleransı (BGT) popülasyonunun üst üçte birinde yer alan kişiler maksimum/maksimum seviyeye yakın insüline dirençlidir ve β-hücre fonksiyonlarının %80'inden fazlasını kaybetmişlerdir. Kas, karaciğer ve β-hücresinin (üçlü yapı) yanı sıra, yağ hücresi (hızlandırılmış lipoliz), gastrointestinal sistem (inkretin eksikliği/direnç), alfa hücresi (hiperglukagonemi), böbrek (artan glikoz yeniden emilimi) ve beyin (insülin direnci), hepsi T2D'li bireylerde glukoz intoleransının gelişiminde önemli rol oynar. Toplu olarak, bu sekiz patoloji uğursuz sekizliyi oluşturur (Şekil 2).



Şekil 1. Hiperglisemi ve devamında Tip 2 diyabetin oluşumunda rol oynayan sekiz patolojik süreç.

T2D Tedavisinde Güncel Uygulama ve Yaklaşımlar

Doksanlı yılların başlarında T2D ile ilgili bilinenler arttıkça, T2D hastalarının ve hasta adaylarının (BGT hastalarının) yaşadıkları zorlukları minimize etmek ve gelecekte ortaya çıkması muhtemel komplikasyonları önlemek amacıyla çeşitli metotlar denenmeye başlamıştır. Bu metotlardan bir tanesi T2D hastalarının diyetlerinin ve günlük egzersizlerinin düzenlenmesi idi. Bu minvalde yapılan çalışmaların en kapsamlılarından birinde (Eriksson & Lindgade, 1991), BGT ve T2D hastalarından oluşan büyük bir grupta kalıcı kilo kaybı, uzun süreli fiziksel aktivitenin artması ve yaşa bağlı oksijen alımının normalleştirilmesi şeklinde yaşam tarzı değişikliklerini tetiklemenin

ve sürdürmenin mümkün olduğu bulunmuştur. Aynı çalışmada bunun BGT hastalarında diyabetin ilerlemesini önlediği veya ertelediği ve diyabetik hastalarda metabolik bozulmayı geciktirdiği görülmektedir. Fark edileceği gibi bu çalışmada temel yaklaşım diyet ve egzersiz yoluyla glukoz toleransında meydana gelen bozulmanın giderilmesidir. Burada hedefe konan üçlü yapıdır (kas, karaciğer ve β-hücreleri).

Diğer yandan devam eden çalışmalardan, özellikle büyük çaplı klinik araştırmalar ve randomize denemelerden veri sağlanmaya devam edilmiştir. Elde edilen verilerin yorumlanması önce fikir sonra bilimsel kanıt yoluyla T2D patogenez ve tedavisine yeni cepheler açmıştır. İnsülin sekresyonunu arttıran ilaçlar, insülin duyarlılığını arttıranlar, glukoz emilimini inhibe edenler, İnkretin bazlı tedaviler, Sodyum Glukoz ko-Transporter (SGLT) inhibitörleri, Amilin analogları gibi T2D patogenezini farklı noktalarda durduran çeşitli ilaç tedavileri geliştirilmiştir. Bunların bir özeti Tablo 1'de sunulmuştur.

Tablo 1. Tip 2 diyabet tedavisinde kullanılan modern ilaçlar, etkileri ve sınıfları

İnsülin sekresyonunu arttıranlar	İnsülin duyarlılığını arttıranlar	Glukoz emilimini inhibe edenler	İnkretin bazlı tedaviler	SGLT inhibitörleri	Amilin analogları	İnsülin tedavisi
Sulfonilüreler (sekretogog)	Biguanidler (Metformin)	α-glukozidaz enzim inhibitörleri	Dipeptidil peptidaz-4 (DPP-4) inhibitörleri	Dapagliflozin	Pramlintid	
Glinidler	Tiyazolidinedionlar (PPARγ agonisti)	Akarboz	Glukagon benzeri peptid-1(GLP-1) analogları	Kanagliflozin		
			Eksenatid	Empagliflozin		

T2D patogenezinde ve yukarıda anlatılan hususlar göz önünde bulundurulduğunda, T2D tedavisinde şu önermelere dikkat edilmesi gerekir:

1) Birden fazla patofizyolojik kusurun düzeltilmesi için birden fazla ilacın kombinasyon halinde kullanılması gerekecektir
2) Tedavi sadece HbA1c'yi azaltmaya değil, bilinen patojenik anormalliklerin tersine çevrilmesine dayanmalıdır, ve
3) BGT bireylerde zaten iyice yerleşmiş olan ilerleyici β-hücre yetmezliğini önlemek/yavaşlatmak için tedaviye erken başlanmalıdır.

Buna göre, kombinasyon tedavisinin aşağıdakilerle başlatıldığı bir tedavi paradigması değişikliği 2009 yılında önerilmiştir (Defronzo, 2009);

- Diyet/egzersiz,
- Metformin (insülin duyarlılığını artırır ve antiaterojenik etkilere sahiptir),
- Bir tiazolidindion (TZD) (insülin duyarlılığını artırır, β-hücre fonksiyonunu korur ve antiaterojenik etkiler gösterir) ve
- Eksenatid (β-hücre fonksiyonunu korur ve kilo kaybını destekler).

Sülfonilüreler önerilmemektedir çünkü glisemik kontrolde ilk iyileşmeden sonra HgA1C'de ilerleyici bir artış ve β-hücre fonksiyonunda ilerleyici kayıp ile ilişkilidirler.

Patofizyolojiye dayanan bu paradigma değişimi, T2D tedavisinde yeni bir yaklaşımı temsil etse de çok sayıda temel bilimsel ve klinik araştırma çalışmasıyla desteklenmektedir. Bu algoritma bilinen patofizyolojik bozuklukların tersine çevrilmesine dayandığından, kalıcı glisemik kontrol sağlama olasılığı yüksektir. Plazma glukoz konsantrasyonu normal diyabetik olmayan aralıkta tutulabilirse, hastalığın tedavisi pahalı olan ve majör morbidite ve mortaliteyle ilişkili olan mikrovasküler komplikasyonları önlenebilir. En önemlisi bu, tüm diyabet hastalarının yaşam kalitesini artıracaktır (Defronzo, 2009).

Ülkemizde Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği tarafından 2006 yılından beri yayınlanan Diabetes Mellitus ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi ve İzlem Kılavuzu'nun 2022 baskısında (Diabetes Mellitus Çalışma ve Eğitim Grubu, 2022) T2D tedavisi için mükemmele yakın bir algoritma sunulmuştur ve okuyucunun bu eksiksiz kaynağa mutlaka başvurması tavsiye edilir.

Çıkarımlar

T2D tedavisi her bir hasta için multidisipliner bir yaklaşımla bireyselleştirilmelidir. T2D teşhisi konulan bireylere ilk olarak, diyetisyen eşliğinde beslenme programlarının düzenlenmesi ve diyabetle alakalı bilgi verilmesi gerekir. Kişinin kilo vermesi ayrıca yaşam kalitesini artırması açısından egzersiz yapması tavsiye edilmelidir. Yaşam tarzı değişikliğine ilaveten T2D tedavisinde glisemik kontrolü sağlamak için medikal tedavi kaçınılmazdır. Ancak, medikal tedavi yalnızca yaşam tarzı değişiklikleriyle birlikte uzun sürede etkili olabilir.

KAYNAKLAR

Abdul-Ghani, M. A., Muller, F. L., Liu, Y., Chavez, A. O., Balas, B., Zuo, P., Chang, Z., Tripathy, D., Jani, R., Molina-Carrion, M., Monroy, A., Folli, F., Van Remmen, H., & DeFronzo, R. A. (2008). Deleterious action of FA metabolites on ATP synthesis: possible link between lipotoxicity, mitochondrial dysfunction, and insulin resistance. Am J Physiol Endocrinol Metab, 295(3), E678-685. https://doi.org/10.1152/ajpendo.90287.2008

Ahn, C. H., Oh, T. J., Min, S. H., & Cho, Y. M. (2023). Incretin and Pancreatic beta-Cell Function in Patients with Type 2 Diabetes. Endocrinol Metab (Seoul), 38(1), 1-9. https://doi.org/10.3803/EnM.2023.103

Alicic, R. Z., & Neumiller, J. J. (2023). Incretin Therapies for Patients with Type 2 Diabetes and Chronic Kidney Disease. J Clin Med, 13(1). https://doi.org/10.3390/jcm13010201

Anand, D. V., Lim, E., Hopkins, D., Corder, R., Shaw, L. J., Sharp, P., Lipkin, D., & Lahiri, A. (2006). Risk stratification in uncomplicated type 2 diabetes: prospective evaluation of the combined use of coronary artery calcium imaging and selective myocardial perfusion scintigraphy. Eur Heart J, 27(6), 713-721. https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehi808

Barker, D. J. P., Hales, C. N., Fall, C. H. D., Osmond, C., Phipps, K., & Clark, P. M. S. (1993). Type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus, hypertension and hyperlipidaemia (syndrome X): relation to reduced fetal growth. Diabetologia, 36(1), 62-67. https://doi.org/10.1007/bf00399095

Bays, H. E., Gonzalez-Campoy, J. M., Bray, G. A., Kitabchi, A. E., Bergman, D. A., Schorr, A. B., Rodbard, H. W., & Henry, R. R. (2008). Pathogenic potential of adipose tissue and metabolic consequences of adipocyte hypertrophy and increased visceral adiposity. Expert Rev Cardiovasc Ther, 6(3), 343-368. https://doi.org/10.1586/14779072.6.3.343

DeFronzo, R. A. (1988). The Triumvirate: β-Cell, Muscle, Liver: A Collusion Responsible for NIDDM. Diabetes, 37(6), 667-687. https://doi.org/10.2337/diab.37.6.667

Defronzo, R. A. (1992). Pathogenesis of Type 2 (non-insulin dependent) diabetes mellitus: a balanced overview. Diabetologia, 35(4), 389-397. https://doi.org/10.1007/bf00401208

Defronzo, R. A. (2009). From the Triumvirate to the Ominous Octet: A New Paradigm for the Treatment of Type 2 Diabetes Mellitus. Diabetes, 58(4), 773-795. https://doi.org/10.2337/db09-9028

DeFronzo, R. A., Ferrannini, E., Groop, L., Henry, R. R., Herman, W. H., Holst, J. J., Hu, F. B., Kahn, C. R., Raz, I., Shulman, G. I., Simonson, D. C., Testa, M. A., & Weiss, R. (2015). Type 2 diabetes mellitus. Nat Rev Dis Primers, 1, 15019. https://doi.org/10.1038/nrdp.2015.19

Diabetes Mellitus Çalışma ve Eğitim Grubu. (2022). Diabetes mellitus ve komplikasyonlarının tanı, tedavi ve izlem kılavuzu (15 ed.). Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği.

Ding, L., Xu, Y., Liu, S., Bi, Y., & Xu, Y. (2018). Hemoglobin A1c and diagnosis of diabetes. J Diabetes, 10(5), 365-372. https://doi.org/10.1111/1753-0407.12640

Eriksson, K. F., & Lindgade, F. (1991). Prevention of Type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus by diet and physical exercise The 6-year Malm feasibility study. Diabetologia, 34(12), 891-898. https://doi.org/10.1007/bf00400196

Felber, J.-P., Ferrannini, E., Golay, A., Meyer, H. U., Theibaud, D., Curchod, B., Maeder, E., Jequier, E., & Defronzo, R. A. (1987). Role of Lipid Oxidation in Pathogenesis of Insulin Resistance of Obesity and Type II Diabetes. Diabetes, 36(11), 1341-1350. https://doi.org/10.2337/diab.36.11.1341

Ferrannini, E., Barrett, E. J., Bevilacqua, S., & DeFronzo, R. A. (1983). Effect of fatty acids on glucose production and utilization in man. J Clin Invest, 72(5), 1737-1747. https://doi.org/10.1172/JCI111133

Forbes, J. M., & Cooper, M. E. (2013). Mechanisms of diabetic complications. Physiol Rev, 93(1), 137-188. https://doi.org/10.1152/physrev.00045.2011

Fraze, E., Donner, C. C., Swislocki, A. L., Chiou, Y. A., Chen, Y. D., & Reaven, G. M. (1985). Ambient plasma free fatty acid concentrations in noninsulin-dependent diabetes mellitus: evidence for insulin resistance. J Clin Endocrinol Metab, 61(5), 807-811. https://doi.org/10.1210/jcem-61-5-807

Frumento, D., Ben Nasr, M., El Essawy, B., D'Addio, F., Zuccotti, G. V., & Fiorina, P. (2017). Immunotherapy for type 1 diabetes. J Endocrinol Invest, 40(8), 803-814. https://doi.org/10.1007/s40618-017-0641-y

Fujioka, K. (2007). Pathophysiology of type 2 diabetes and the role of incretin hormones and beta-cell dysfunction. JAAPA, Suppl, 3-8. https://doi.org/10.1097/01720610-200712000-00001

Golay, A., Felber, J. P., Jequier, E., DeFronzo, R. A., & Ferrannini, E. (1988). Metabolic basis of obesity and noninsulin-dependent diabetes mellitus. Diabetes Metab Rev, 4(8), 727-747. https://doi.org/10.1002/dmr.5610040803

Hales, C. N., & Barker, D. J. P. (1992). Type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus: the thrifty phenotype hypothesis. Diabetologia, 35(7), 595-601. https://doi.org/10.1007/bf00400248

Kitamura, T. (2024). Glucagon: Physiological and Pharmacological Functions and Pathophysiological Significance in Type 2 Diabetes. Endocrinology and Metabolism, 39(1), 33-39. https://doi.org/10.3803/enm.2024.1911

Lempesis, I. G., Liu, J., & Dalamaga, M. (2022). The catcher in the gut: Tirzepatide, a dual incretin analog for the treatment of type 2 diabetes mellitus and obesity. Metabol Open, 16, 100220. https://doi.org/10.1016/j.metop.2022.100220

Martin, B. C., Warram, J. H., Krolewski, A. S., Soeldner, J. S., Kahn, C. R., Martin, B. C., & Bergman, R. N. (1992). Role of glucose and insulin resistance in development of type 2 diabetes mellitus: results of a 25-year follow-up study. The Lancet, 340(8825), 925-929. https://doi.org/10.1016/0140-6736(92)92814-V

Montell, E., Turini, M., Marotta, M., Roberts, M., Noe, V., Ciudad, C. J., Mace, K., & Gomez-Foix, A. M. (2001). DAG accumulation from saturated fatty acids desensitizes insulin stimulation of glucose uptake in muscle cells. Am J Physiol Endocrinol Metab, 280(2), E229-237. https://doi.org/10.1152/ajpendo.2001.280.2.E229

Nauck, M. A., & Muller, T. D. (2023). Incretin hormones and type 2 diabetes. Diabetologia, 66(10), 1780-1795. https://doi.org/10.1007/s00125-023-05956-x

Tuell, D., Ford, G., Los, E., & Stone, W. (2024). The Role of Glutathione and Its Precursors in Type 2 Diabetes. Antioxidants (Basel), 13(2). https://doi.org/10.3390/antiox13020184

Viggers, R., Rasmussen, N. H., & Vestergaard, P. (2023). Effects of Incretin Therapy on Skeletal Health in Type 2 Diabetes-A Systematic Review. JBMR Plus, 7(11), e10817. https://doi.org/10.1002/jbm4.10817

Williamson, J. R., Kreisberg, R. A., & Felts, P. W. (1966). Mechanism for the stimulation of gluconeogenesis by fatty acids in perfused rat liver. Proc Natl Acad Sci U S A, 56(1), 247-254. https://doi.org/10.1073/pnas.56.1.247

KİSTİK AKCİĞER HASTALIKLARININ TEDAVİSİNDE GÜNCEL UYGULAMA VE YAKLAŞIMLAR

Beniz İrem ERSOY ŞIĞVA

- Kurum Bilgisi: Van Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Van/TÜRKİYE
- ORCID: benizirem@gmail.com
- Mail: 0000-0002-7828-6008

GİRİŞ

Morgagni, 1769'da "akciğer kisti" terimini tanımlayarak bu alanda öncü bir adım attı ve Grawitz ise bu tür patolojileri sınıflandırmak için ilk girişimini 1880'de gerçekleştirdi (Papagiannopoulos ve ark., 2002).

Geleneksel olarak, "kist" terimi, içinde hava bulunan boş bir alanı tanımlamak için kullanılır. Bu kistler genellikle nispeten ince duvarlıdır (4 mm'den az). "Boşluk" terimi ise radyolojik olarak tanımlanan bir alanda bulunan hava içeren bir alanı ifade etmek için kullanılır. Bu alanlar genellikle nispeten kalın duvarlıdır (4 mm'den fazla) ve pulmoner konsolidasyon içinde veya çevredeki sızıntı veya kitle içinde bulunabilirler (Ryu ve ark., 2003). Patolojik olarak kist, değişken kalınlıkta epitelyal veya fibröz bir duvarla çevrelenen herhangi bir yuvarlak sınırlı alandır (Hansell, 2008).

Kistik akciğer hastalıklarının hiçbirinde akciğer kisti oluşumunun patogenezi tam olarak anlaşılamamıştır. Akciğer kistlerine, distal hava sahası dilatasyonu ile birlikte çek valf hava yolu tıkanıklığı, hava yolu duvarlarının iskemisi ve nekrozu ve proteazlar tarafından akciğer parankimal tahribatı dahil olmak üzere çeşitli mekanizmalar neden olabilir (Gupta ve ark. ,2015).

Akciğer kistleri sıklıkla akciğer parankimindeki diğer hava dolu lezyonlarla karıştırılır çünkü etrafı bir duvarla çevrili olmayabilir veya çok ince veya kalın duvarlara sahip olabilir; normal akciğer parankimi ile arayüz oluşturmazlar; ve sıklıkla alışılmadık yerlerde bulunurlar. Bu nedenle akciğerin lokalize bir bölgesindeki tek veya birden fazla kist, kavite, pnömatosel veya bülden ayırt edilmelidir. Ayrıca her iki akciğerde yaygın olarak dağılan çok sayıda kistler amfizem, bal peteği oluşumu ve kistik bronşektaziden ayırt edilmelidir. Kistik akciğer hastalıkları klinik pratikte daha az sıklıkla karşılaşılmaları ve yüksek çözünürlüklü bilgisayarlı tomografi bulgularının bu hastalıkların çoğunda sıklıkla benzer olması nedeniyle önemli bir tanısal zorluk teşkil etmektedir.

Gerçek akciğer kistleri ile taklitlerini birbirinden ayırmak önemlidir. Göz önünde bulundurulması gereken yaygın taklitler arasında amfizem, bal peteği oluşumu, bronşektazi, pnömatosel ve kaviteler yer alır. Tartışılan kistik akciğer hastalıkları arasında pulmoner Langerhans hücreli histiyositoz (PLCH), lenfanjiyoleiomyomatoz (LAM), Birt-Hogg-Dube sendromu (BHD), lenfositik interstisyel pnömoni (LIP) ve hafif zincir depo hastalığı (LCDD) yer almaktadır. Kistik akciğer hastalığını karakterize etme girişiminde ilk öncelik, hastalık sürecinin gerçekten kistik olduğunu ve

daha sık görülen hava sahası tahribatı veya kavitasyon sürecinin atipik tezahürü olmadığını doğrulamaktır. Daha sonra yaklaşım kistlerin boyutunu, şeklini ve dağılımını karakterize etmelidir. Son olarak, tanıya yönelik diğer ipuçlarını belirlemek için ekstratorasik yapıların dikkatlice gözden geçirilmesi önemlidir. Spesifik bir tanı koymak her zaman mümkün olmasa da retrospektif bir çalışma, BT bulgularının tek başına hastaların %80'e varan oranda doğru tanıya yol açabileceğini göstermiştir (Koyama, 2003).

Görüntüleme

Çoğu yaygın akciğer hastalığında olduğu gibi, bilgisayarlı tomografi kistik akciğer hastalığının değerlendirilmesinde en uygun yöntemdir. Standart bir yüksek çözünürlüklü bilgisayarlı tomografi protokolü sırtüstü pozisyonda kontrastsız inspirasyon sonu görüntülerden, sırtüstü pozisyonda ekspirasyon sonu görüntülerden ve yüzüstü pozisyonda nefes sonu görüntülerden oluşur. Yüksek uzaysal frekans algoritması kullanılarak ince kesitli yeniden yapılanma ile hacimsel tek nefes tutma kazanımı önerilir. Kistik akciğer hastalığı durumunda bitişik ince kesit görüntülemenin kullanılması, duvar nodülaritesi veya duvar kalınlaşmasına ilişkin herhangi bir kanıt açısından kistlerin değerlendirilmesine yardımcı olabilir. Hacimsel kazanımlar aynı zamanda çok düzlemli yeniden formatların ve maksimum/minimum yoğunluk projeksiyonlarının oluşturulmasına da olanak tanır; bu, kistlerin kraniyokaudal düzlemdeki dağılımının değerlendirilmesinde yardımcı olabilir. Radyasyon dozunun azaltılması için eksenel görüntülerin 10 ila 20 mm aralıklarla elde edildiği eksenel (adım ve atış) tekniği ile ekspiratuar ve yüzüstü seriler elde edilebilir. Ekspiratuar görüntüler, aşırı duyarlılık pnömonisinde (HP) görüldüğü gibi küçük hava yollarıyla ilişkili hava hapsini tanımlayabilir. Yüzüstü görüntüler, kistik akciğer hastalığını taklit eden bal peteği oluşumunu doğrulayabilir (American College of Radiology, 2021).

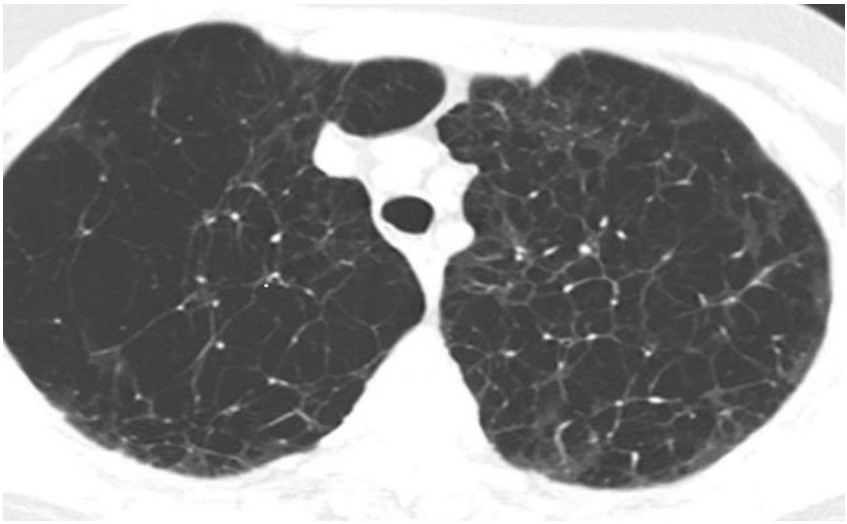
Pnömatosel

Pnömatosel, genellikle pnömoni, travma veya hidrokarbon sıvısının aspirasyonunun neden olduğu, geçici, ince duvarlı, gazla dolu bir lezyondur. Pnömatosellerin oluşum mekanizmasının parankimal nekroz ve çek valf hava yolunun tıkanıklığının bir kombinasyonu olduğuna inanılmaktadır. Radyolojik olarak, pnömatosel akciğerde neredeyse yuvarlak, ince duvarlı bir hava boşluğu olarak görülür. Yakın zamanda geçirilmiş pnömoniye bağlı olarak, pnömatosellere bitişik konsolidasyon veya buzlu cam opasitesi eşlik edebilir. Sonraki günler veya haftalarda, pnömatosellerin boyutları giderek

artabilir ve haftalar veya aylar sonra düzelme eğilimi gösterebilir (Beigelman-Aubry, 2012).

Amfizem

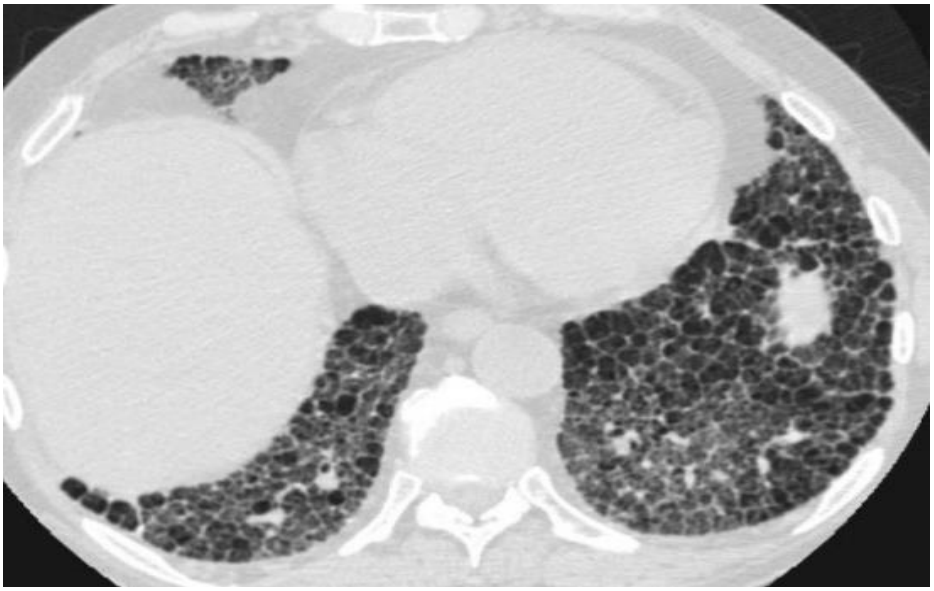
Terminal bronşiyollerin distalinde kalıcı olarak genişleyen hava boşlukları ile alveol duvarlarının tahrip olmasıyla karakterize edilir; bu, radyolojik olarak genellikle görünür duvarları olmayan fokal, düşük zayıflatılmış bir alan olarak görünür. Panasiner amfizem (yani alfa-1-antitripsin eksikliği ile ilişkili panlobüler amfizem) durumunda, zayıflamanın azalması daha yaygın bir lezyona neden olur. İlgili lobda bronşiyal atrezi ve kıkırdak eksikliğini gösteren histoloji, edinilmiş amfizemden ziyade gelişimsel amfizemi düşündürür(Zylak ve ark. ,2002). Santrilobüler amfizem tipik olarak akciğer zayıflamasının azaldığı fokal alanlarda, genellikle görünür duvarlar olmadan ortaya çıkar ve akciğerlerin üst kısımlarını tercih eder (Ha D ve ark. ,2015). Ancak sentrilobüler amfizem ince duvarlı kistlere benzer görünebilir. Paraseptal amfizem, sekonder pulmoner lobülün daha distal kısmını tutar ve genellikle subplevral akciğer içinde dağılmış, tek sıra halinde uzun, ince duvarlı, hava dolu yapılar olarak ortaya çıkar. Panlobüler amfizem, sekonder pulmoner lobülün tamamının tahribatını içerir ve özellikle akciğerlerin alt kısımlarında olmak üzere akciğer parankimini daha yaygın olarak tutar (Takahashi, 2008).



Şekil 1. Amfizem görüntüsü

Bal peteği

Bal peteği oluşumu, çeşitli akciğer hastalıklarının geç evrelerinin göstergesi olan, kalın fibröz duvarlara sahip çok sayıda kistik hava boşluğu içeren, tahrip olmuş ve fibrotik akciğer dokusunu temsil eder. Radyolojik olarak, 1-3 mm kalınlığında, iyi tanımlanmış duvarlara sahip, tipik olarak 3-10 mm çapında ancak bazen daha büyük olabilen kümelenmiş kistik lezyonlar olarak görünür. Bal peteği oluşumu, subplevral bölgede, özellikle de akciğerlerin alt kısmında kümelenmiş çok sayıda hava dolu boşluklarla karakterize edilir. Petek görünümü genellikle akciğer fibrozunun retikülasyon ve traksiyon bronşektazisi gibi diğer özelliklerine eşlik eder. Bu, idiyopatik pulmoner fibrozisin ayırt edici radyolojik paterni olan olağan interstisyel pnömoni paterninin en ayırt edici özelliğidir (Raghu ve ark. ,2018).

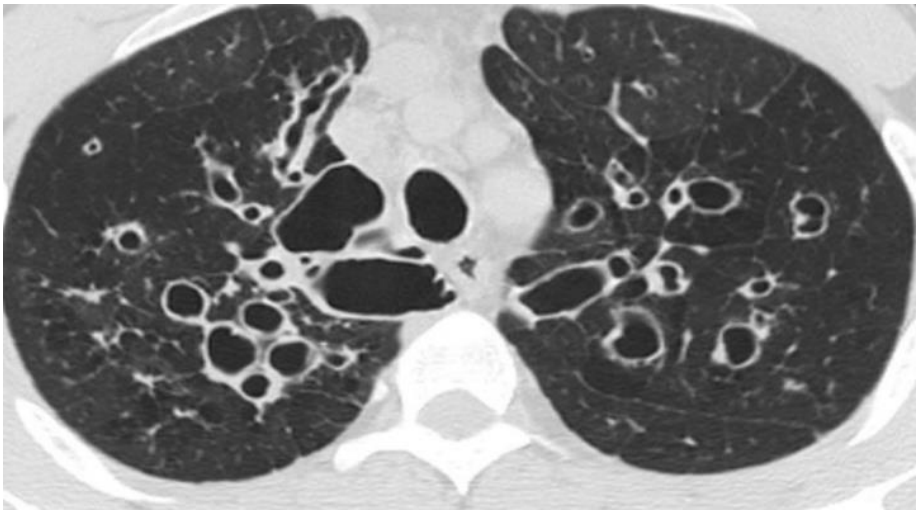


Şekil 2: Bal Peteği görünümü

Kistik Bronşektazi

Bronşektazi, genellikle kronik enfeksiyon, proksimal hava yolu tıkanıklığı veya konjenital bronşiyal anormalliklerden kaynaklanan, geri dönüşü olmayan, lokalize veya yaygın bir bronşiyal dilatasyondur. Bronşektazi, etkilenen bronşların görünümüne bağlı olarak silindirik, varisli veya kistik olarak sınıflandırılabilir. Genişlemiş bir hava yolunun kesiti incelendiğinde kistik bronşektazi kistlerle karıştırılabilir. Bronşektazi genellikle gerçek kistlerden bitişik BT görüntülerinin dikkatli

incelenmesiyle ayırt edilir. Küresel boyutlar yerine tübüler boyutlar, dallanma paternleri, ilişkili bronşiyal duvar kalınlaşması, sentrilobüler yoğunluklar ve hava hapsi gibi bulgular bronşektazinin teşhisinde yardımcıdır (Gupta ve ark., 2015).



Şekil 3: Bronşektazi

Kistik Akciğer Hastalıkları

Lenfanjiyoleiyomiyomatozis

Lenfanjiyoleiomiyomatozis (LAM), atipik pulmoner interstisyel düz kas hücrelerinin proliferasyonu ve bunun sonucunda hava hapsi ve kist oluşumu ile karakterize nadir bir hastalıktır. Tüberoskleroz (TS) hastalarında her iki cinsiyette de görülebilmesine rağmen hastalık neredeyse sadece doğurganlık çağındaki kadınlarda görülür. Benzer genetik nedeniyle bazıları LAM'ı TS'nin bir formu olarak görüyor. Klinik bulgular çeşitlidir ancak en sık görülen semptom dispnedir. Hastalar ayrıca tekrarlayan pnömotoraks, göğüs ağrısı, öksürük, hemoptizi veya şilotoraks ile başvurabilirler. Solunum fonksiyon testleri sıklıkla akciğer hacminde artış ve CO2 difüzyonunda azalma ile birlikte obstrüktif bir patern gösterir(McCormack F.X,2008). Pnömotoraks, LAM'li hastaların %21-63'ünde ilk belirtidir. 6 hastaların yaklaşık %66'sı hastalıklarının seyri sırasında pnömotoraks yaşamaktadır.

Tedavi hastalığın ilerlemesini yavaşlatmaya yöneliktir. Bu, hormonal manipülasyonu ve son zamanlarda sınırlı başarıya sahip immün modülasyonu içermektedir. Hastalığın ilerlemiş olduğu hastalarda nakil tek tedavi seçeneği

olabilir. Bununla birlikte, nakledilen akciğerlerde LAM nüksüne ilişkin çok sayıda vaka raporu bulunmaktadır (Benden ve ark, 2009).

Lenfositik İnterstisyel Pnömoni

Lenfositik interstisyel pnömoni (LIP), nadir görülen iyi huylu bir poliklonal lenfoproliferatif hastalıktır (Sirajuddin, 2016). LIP vakalarının çoğu, HIV enfeksiyonu, Sjögren sendromu gibi bağ dokusu hastalıkları, Hashimoto tiroiditi ve sistemik lupus eritematozus gibi çeşitli altta yatan bozukluklarla ilişkilidir (Travis ve ark., 2013).

Radyolojik olarak buzlu cam opasite, iyi tanımlanamayan sentrilobüler nodüller, küçük subplevral nodüller, interlobüler septal kalınlaşma, bronkovasküler demetlerde kalınlaşma ve alt akciğerlerde dağınık kistlerin bir kombinasyonu görülür (Johkoh, 1999).

Tedavi altta yatan hastalığa bağlıdır. Otoimmün veya idiyopatik LIP'li hastalar sıklıkla sistemik glukokortikoidlerle tedavi edilir. Antiretroviral tedavi HIV hastalarında faydalıdır.

Langerhans Hücreli Histiyositoz

Sigara içenleri etkileyen idiyopatik bir hastalıktır; Etkilenen hastaların %80'inin halihazırda veya geçmişte sigara içmiş olduğu tahmin edilmektedir (Jose ve ark., 2004).

Langerhans ve inflamatuar hücrelerin peribronşiyolar infiltrasyonu, bronşiyosentrik yıldız şeklinde interstisyel nodüllerle sonuçlanır (Abbott ve ark., 2004). Sıklıkla hem nodül hem de kistler görülür. Kistler yuvarlak olabilir ancak genellikle düzensiz, iki loblu, yonca yaprağı şeklinde veya tuhaf şekillerdedir. Düzensiz kistler, nodüllü kistler ve kostofrenik açıların korunduğu üst zon hakimiyeti LCH'yi lenfanjiyoleiomyomatozdan ayıran özelliklerdir.

Prognoz değişkendir. Hastalar son dönem fibrozise ilerleyebilse de sigarayı bırakan hastalarda belirgin iyileşme görülmüştür. Tedavi öncelikle sigaranın bırakılmasına dayanmaktadır. Pek çok hasta aynı zamanda bir dizi steroidle de tedavi edilir. Bu genellikle yapısal semptomlarda ve kistik olmayan radyolojik anormalliklerde iyileşme ile sonuçlansa da, bunun akciğer fonksiyonlarını iyileştirdiğini gösteren yeterli kanıt yoktur. Bu nedenle birincil faydanın semptomatik nodüler hastalığı olan hastalar için olduğu görülmektedir. Akciğer nakli son dönem hastalıkta bir seçenektir (Tazi, 2006).

Birt-Hogg-Dube Sendromu

Birt-Hogg-Dubé sendromu yüz, boyun ve üst gövdeye yayılan fibrofollikülomlarla karakterize nadir otozomal dominant bir hastalıktır; iyi huylu onkositomalardan böbrek hücreli karsinomlara kadar değişen böbrek tümörleri; kolonik polipoz; ve koryoretinal hastalıktır (Souza ve ark., 2006). BHD sendromu, kromozom 17 üzerindeki folikülin genindeki (FLCN) otozomal dominant fonksiyon kaybı germ hattı mutasyonları nedeniyle oluşur. Folikülinin hücre-hücre yapışma mekanizmalarıyla önemli etkileşimlere sahip olduğu varsayılmaktadır. Solunum nedeniyle tekrarlanan esnemeyle alveoler boşluklar plevraya "bağlantı noktalarında" genişleyerek kist oluşumuna yol açar (Kennedy ve ark., 2016).

Birt-Hogg-Dube Sendromunun spesifik bir tedavisi yoktur. Başlıca pulmoner morbidite, kist sayısıyla birlikte artan pnömotoraks riskiyle ilişkilidir. Çoklu kistlerin varlığına rağmen, akciğer fonksiyonu tipik olarak korunur ve obstrüktif akciğer hastalığı riskinde artış görülmemektedir. 28 Kistik akciğer hastalığında BHD tanısını koymanın birincil faydası belgelendirmek ve renal malignite taraması ihtiyacını ortaya koymaktır (Menko ve ark., 2009).

KAYNAKLAR

Abbott GF, Rosado-de-Christenson ML, Franks TJ, Frazier AA, Galvin JR. From the archives of the AFIP: pulmonary Langerhans cell histiocytosis. RadioGraphics 2004; 24:821–841

Almoosa K.F., McCormack F.X., Sahn S.A.: Pleural disease in lymphangioleiomyomatosis. Clin Chest Med 2006; 27: pp. 355-368.

American College of Radiology: ACR–STR practice parameter for the performance of high resolution computed tomography (HRCT) of the lungs in adults. 9. Available at: https://www.acr.org/-/media/ACR/Files/Practice-Parameters/HRCT-Lungs.pdf Accessed November 2, 2021

Beigelman-Aubry C, Godet C, Caumes E. Lung infections: the radiologist's perspective. Diagn Interv Imaging. 2012;93:431–440.

Benden C., Rea F., Behr J., et. al.: Lung transplantation for lymphangioleiomyomatosis: The European experience. J Heart Lung Transplant 2009; 28: pp. 1-7.

Gupta N, Vassallo R, Wikenheiser-Brokamp KA, McCormack FX. Diffuse cystic lung disease. Part II. Am J Respir Crit Care Med. 2015;192:17–29.

Ha D, Yadav R, Mazzone PJ. Cystic lung disease: systematic, stepwise diagnosis. Cleve Clin J Med. 2015;82:115–127.

Hansell DM, Bankier AA, MacMahon H, McLoud TC, Müller NL, Remy J. Fleischner Society: glossary of terms for thoracic imaging. Radiology. 2008;246:697–722.

Johkoh T, Müller NL, Pickford HA, Hartman TE, Ichikado K, Akira M, et al. Lymphocytic interstitial pneumonia: thin-section CT findings in 22 patients. Radiology. 1999;212:567–572.

Jose L. Mendez, Hassan F. Nadrous, Robert Vassallo, Paul A. Decker, Jay H. Ryu,Pneumothorax in Pulmonary Langerhans Cell Histiocytosis,Chest,Volume 125, Issue 3,2004,Pages 1028-1032

Kennedy J.C., Khabibullin D., Henske E.P.: Mechanisms of pulmonary cyst pathogenesis in Birt-Hogg-Dube syndrome: The stretch hypothesis. Semin Cell Dev Biol 2016; 52: pp. 47-52.

Koyama M., Johkoh T., Honda O., et. al.: Chronic cystic lung disease: Diagnostic accuracy of high-resolution CT in 92 patients. Am J Roentgenol 2003; 180: pp. 827-835.

McCormack F.X.: Lymphangioleiomyomatosis: A clinical update. Chest 2008; 133: pp. 507-516.

Menko F.H., van Steensel M.A., Giraud S., et. al.: Birt-Hogg-Dube syndrome: Diagnosis and management. Lancet Oncol 2009; 10: pp. 1199-1206.

Papagiannopoulos K, Hughes S, Nicholson AG, Goldstraw P. Cystic lung lesions in the pediatric and adult population: surgical experience at the Brompton Hospital. Ann Thorac Surg 2002; 73: 1594–1598. PMID: 12022556.

Raghu G, Remy-Jardin M, Myers JL, Richeldi L, Ryerson CJ, Lederer DJ, et al. American Thoracic Society; European Respiratory Society; Japanese Respiratory Society; Latin American Thoracic Society. Diagnosis of idiopathic pulmonary fibrosis. An official ATS/ERS/JRS/ALAT clinical practice guideline. Am J Respir Crit Care Med. 2018;198:e44–e68.

Ryu JH, Swensen SJ. Cystic and cavitary lung diseases: focal and diffuse. Mayo Clin Proc. 2003;78:744–752.

Sirajuddin A, Raparia K, Lewis VA, Franks TJ, Dhand S, Galvin JR, et al. Primary pulmonary lymphoid lesions: radiologic and pathologic findings. Radiographics. 2016;36:53–70.

Souza CA, Finley R, Müller NL. Birt-Hogg-Dubé syndrome: a rare cause of pulmonary cysts. AJR 2005; 185:1237–1239

Takahashi M, Fukuoka J, Nitta N, Takazakura R, Nagatani Y, Murakami Y, et al. Imaging of pulmonary emphysema: a pictorial review. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. 2008;3:193–204.

Tazi A.: Adult pulmonary Langerhans′ cell histiocytosis. Eur Respir J 2006; 27: pp. 1272-1285.

Travis WD, Costabel U, Hansell DM, King TE, Jr, Lynch DA, Nicholson AG, et al.ATS/ERS Committee on Idiopathic Interstitial Pneumonias An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: update of the international multidisciplinary classification of the idiopathic interstitial pneumonias. Am J Respir Crit Care Med. 2013;188:733–748.

Zylak CJ, Eyler WR, Spizarny DL, Stone CH. Developmental lung anomalies in the adult: radiologic-pathologic correlation. Radiographics. 2002;22 Spec No:S25–S43.

AKCİĞER HASTALIKLARININ, UYKU BOZUKLUKLARININ VE HİPOKSİYLE İLİŞKİLİ DURUMLARIN GAZ SENSÖRLERİ İLE TEŞHİSİ

Sezen TEKİN

- Kurum Bilgisi: Çankırı Karatekin Üniversitesi, Çankırı/TÜRKİYE
- ORCID: 0000-0002-6599-9631
- Mail: sezentekin@karatekin.edu.tr

Irmak KARADUMAN ER

- Kurum Bilgisi: Çankırı Karatekin Üniversitesi, Çankırı/TÜRKİYE
- ORCID: 0000-0003-3786-3865
- Mail: irmakkaradumaner@karatekin.edu.tr

Selim ACAR

- Kurum Bilgisi: Gazi Üniversitesi, Ankara/TÜRKİYE
- ORCID: 0000-0003-4014-7800
- Mail: sacar@gazi.edu.tr

1. GİRİŞ

Solunum, vücudun enerji ihtiyacı için gerekli olan oksijeni hücrelere taşıyan ve zararlı karbondioksiti vücudumuzdan uzaklaştıran biyokimyasal bir süreçtir. Verdiğimiz her nefeste nitrojen (yaklaşık %78 (w/v)), oksijen (%16 (w/v)), karbondioksit (%5 (w/v)), ve su buharı bulunur (Hibbard ve Killard, 2011). Bunun dışında nitrik oksit (10–50 ppb), nitröz oksit (1–20 ppb), amonyak (0,5–2 ppm), karbonmonoksit (0–6 ppm), hidrojen sülfür (0–1,3 ppm), aseton (0,3–1 ppm), izopren (∼105 ppb), etan (0–10 ppb) ve metan (2–10 ppm) gibi uçucu organik bileşikler (VOC) içerir (Das ve Palz, 2020).

Soluk alınan havanın akciğerlerdeki alveollere gitmesi üzerine metabolik olarak atılabilen ürünler bu havaya yayılır ve takiben soluk verilmesiyle de dışarı atılırlar. Bu nedenle dışarı verilen havanın, endojen olarak devam eden metabolik sürecin parmak izini taşıması gerekir. Bu durumda, hastalığın teşhisi ve sağlığın izlenmesi için zengin bir kaynak oluşturur. Verilen nefeste bulunması gereken miktarlardaki gazlar dışında daha fazla miktarda gaz bulunması durumu, kişide hastalık bulunduğunu işaret eder (Das ve Palz, 2020).

Nefeste bulunan gazların konsantrasyonundaki dikkat çekici artış, hastada çeşitli hastalıkların varlığını gösterir. Metabolik olarak atılan ürünler akciğerlerdeki alveoller yoluyla solunan havaya yayılır ve daha sonra da soluk verilmesiyle dışarı atılır. Yani ilk önce akciğerlerin alveollerinde biriken çok bileşenli bir gaz karışımı oluşur. Bunun nedenini ya gelen besinlerde (uçucu madde kaynakları) ya da iç organlarda, kanda, kan damarlarında, terde veya idrarda aramak gerekir. Bir kişinin soluduğu uçucu maddelerle ilgili çalışmanın sonuçlarına göre, beslenmenin doğasını *–karbonhidratların yeterliliğini, aşırı yağı ve alkolü–* yargılamak mümkündür (Ponzoni ve ark., 2017). Ekshale edilen havanın spektrumunda herhangi bir kimyasal bileşenin fazlalığı veya yokluğu nedeniyle kalıtsal enzimopati ve çeşitli hastalıkların varlığı da varsayılabilir (Ponzoni ve ark., 2017).

2. AKCİĞER HASTALIKLARI

Dünya çapında akciğer kanseri, kanser görülme sıklığı ve ölüm oranı itibariyle kanser çeşitlerinin başında gelmektedir, 2018'de 2,1 milyon yeni akciğer kanseri vakası tahmin edilmiş ve 1,8 milyon kişi akciğer kanserinden hayatını kaybetmiştir (Bray ve ark., 2018). Akciğer kanseri, en sık görülen kanser türleri arasında yer almakta (toplam vakaların %11,6'sı) ve ölüm oranı en yüksek kanser türlerinin arasındadır (toplam kanser ölümlerinin %18,4'ü)

(McGuire ve ark., 2016). Akciğer kanserinin erken tespiti ile etkili tedavisi, bu hastalığa yakalanmış hastaların hayatta kalma oranını büyük ölçüde artırabilir (Siegel ve ark., 2017; Ettinger ve ark., 2018). Erken teşhis ve tedavi ile evre I ve evre III akciğer kanseri hastalarında 5 yıllık sağ kalım oranı sırasıyla %70 ve %20 artacaktır (Adigüzel, 2015).

Ancak akciğer kanserinin erken evresinde belirgin bir klinik belirti yoktur. Bu nedenle akciğer kanserinin erken tespiti için etkili tanı tekniklerine acilen ihtiyaç duyulmakta ve dolayısıyla da etkili tanı tekniklerinin bulunmaması akciğer kanserinin saptanmasını zorlaştırmaktadır (El Zoghbi ve ark., 2017; Zhang ve ark., 2017). Klinik uygulamada yaygın olarak kullanılan akciğer kanseri tespit teknikleri arasında bronkoskopi, bilgisayarlı tomografi (BT), pozitron emisyon tomografisi (PET) ve manyetik rezonans (MR) görüntüleme yer alır (Zhang ve ark., 2018; Hallqvuist ve ark., 2017; Tremblay ve ark., 2016; Silvestri ve ark., 2013). Bahsedilen yöntemlerin nispeten yüksek tespit doğruluğu olmasına rağmen, bunlar genellikle pahalı ekipmanlara, karmaşık işlemlere bağımlıdırlar ve iyonlaştırıcı radyasyon riski taşıyabilirler (Ung ve ark., 2007). Bu yöntemlerin yanında elektronik burun teknolojisi kolaylık, düşük maliyet ve kolay yaygınlaşma gibi avantajlara sahiptir. Elektronik burun türleri, sensör teknolojisine ve ölçülen fiziksel veya kimyasal miktarlara bağlı olarak farklılık göstermektedir (Baldini ve ark., 2020). Metal oksit yarı iletken (MOS) sensörler, uçucu organik bileşiklerin (VOC) tespiti için basitlik, yüksek hassasiyet ve hızlı yanıt ile karakterize edilir (Baldini ve ark., 2020; Blatt ve ark., 2007; De Vries ve ark.,2015). Özellikle heksanal, akciğer kanseri için uygun bir biyobelirteç olarak kabul edilmektedir ve sağlıklı insanların verdiği nefes neredeyse hiç heksanal içermemektedir. Bu nedenle sensör çalışmalarında heksanal varlığına bakılarak kişilerin akciğer kanseri teşhisi yapılabilmektedir. Yao ve ark., MnO2/Ti3C2Tx kompozit bazlı gaz sensörü üretmişler ve 100°C'de 20 ppm heksanal'e karşı %52 duyarlılık elde etmişlerdir (Yao ve ark., 2023).

3.UYKU BOZUKLUKLARI

İnsan yaşamını ve aktivitesini sürdürmek vücut ile çevresi arasındaki gazların solunması ve solunan havanın geri verilmesi hayati bir mekanizmadır (Li ve ark., 2023). Anormal solunum çeşitli hastalıkların belirtisidir ve bu nedenle insan nefesinin izlenmesi, insan sağlığı durumunu takip etmek için çok önemlidir.

Uyku apnesi, genellikle uyku sırasında solunumun durması olarak bilinen, potansiyel olarak tehlikeli bir hastalıktır. Apne sırasında nefes alma veya verme yoktur. Akciğerlerin hacmi başlangıçta değişmeden kalır ve uyku sırasında akciğerlere giden hava hareketi miktarının azalması meydana gelir (Gleeson ve ark., 2022). Bu nedenle uyku kalitesinin takip edilmesi önemlidir.

Elektroensefalografi (beyin hareketi) (EEG) (Saha ve ark., 2019), elektromiyografi (kas hareketi) (EMG) (Sezgin ve ark., 2015) ve elektrookülografi (göz hareketi) (EOG) (Virkkala ve ark., 2015) obstrüktif uyku apnesini (OUAS) bulmak için kullanılan tekniklerdir ve kritik nitelikte olduklarından hastaların uyku bozukluğu tanısı için hastanede kalması gerekir. Bu durum, zaman alıcı, pahalı olduğu gibi ekipmanın sınırlı mevcudiyeti nedeniyle toplu taramaya da imkân vermemektedir. Bu nedenle evde, kişiselleştirilmiş uyku bozukluğu taraması için giyilebilir, kompakt, ucuz uyku bozukluğu teşhis araçlarının geliştirilmesi zorunludur.

Bugün itibariyle nefes izleme yöntemleri şunları içermektedir:

(i) Burun içinden hava akışını ölçen basınç sensörleri,
(ii) Nefesin alınması ve verilmesindeki sıcaklık değişimlerini ölçen sıcaklık sensörleri,
(iii) Gerginlik, nefes alma sırasında göğsün genişlemesi ve daralmasına göre ölçüm yapan sensörler,
(iv) Nefes alma ve verme sırasında nemdeki değişimi ölçen nem sensörleri.

4.HİPOKSİ

Hipoksi, oksijen tüketen organizmanın dokularını yeterince oksijenle besleyememesi sonucunda ortaya çıkan bir rahatsızlıktır. Basitçe oksijen yetmezliği olarak da tanımlanan hipoksi genellikle hipoksemi ile karıştırılır. Hipoksi dokulardaki, hipoksemi ise kandaki oksijen yetmezliğini ifade eder. Hipoksemi solunum ve dolaşım sistemi hastalıklarından kaynaklanabilir. Hipoksi, hipokseminin bir sonucu olabilir. Yüksek rakımlı uçuşlarda, düşük seviyelerdeki dalışlarda hipoksi görülebildiği gibi belli başlı rahatsızlıkların (KOAH, astım, bronşit, kalp hastalıkları vb.) sonucunda da hipoksi oluşabilir.

Hipoksinin teşhis süreci, hastanelerde geleneksel klinik tetkikler olan fiziksel değerlendirme (dış renk, doku sıcaklığı) (Tannorana ve ark., 2020) ve hastadan alınan kan testleri ile başlar. Bu analizler hastanın durumu hakkında genel bir fikir verir (Dulay ve ark., 2021). Ayrıca solunum fonksiyonu testleri ve hipoksinin altında yatan nedeni belirlemek için elektrokardiyogram (EKG)

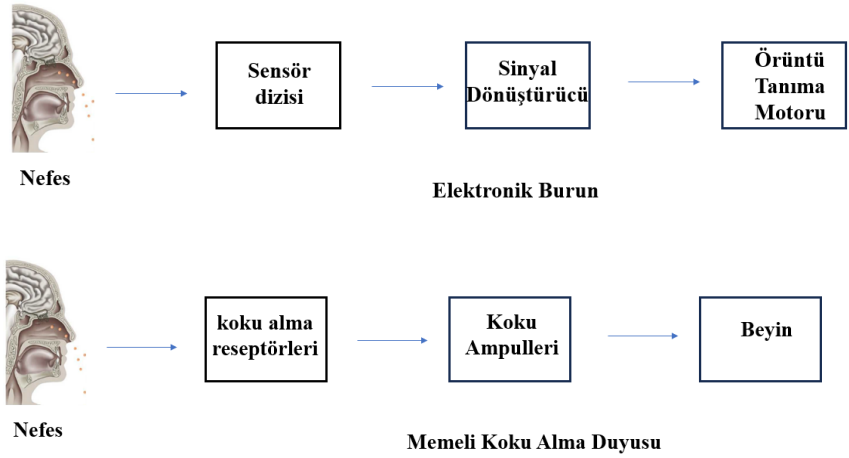
ve görüntüleme teknikleri (CT tarama vb.) de teşhis aşamasında kullanılabilir. Tüm bu teknikler pahalıdır, taşınabilirlik sorunları açısından hantaldır ve gerçek zamanlı ve sürekli izleme için uygun değildir. Yüksek irtifada hipoksiye maruz kalındığında veya akut dağ hastalığına (AMS) yakalanma riski taşıyan kişileri belirlemede güvenilir bir yöntem yoktur. İnflamasyonun ayırt edici özelliği olan nitrik oksit üretiminin hipoksik sinyallemede önemli bir rolü olduğu bilinmektedir. Lacey ve ark. AMS tanısında ve zorlu yüksek rakımlı ortamlarda hipoksinin kokusunu nefes analizinden algılayacak elektronik burun (Cyranose 320) için bir yöntem geliştirmeyi incelemişlerdir (Lacey ve ark.,2018).

Son yıllarda tıbbi uygulamalara yönelik biyo-güvenli küçük boyutlu yarı iletken gaz sensörleri üzerinde yoğun araştırmalar yürütülmektedir (Uma ve Shobana, 2023). Biyobelirteçlerin algılanmasında kullanılacak gaz sensörlerinin gereksinimleri, yüksek hassasiyet, yüksek seçicilik ve esas olarak canlı bir organizmanın soluduğu çok düşük konsantrasyonlardaki gazlara karşı stabilitedir. NO_x, aseton, etanol, NH_3, H_2S ve H_2O_2 gibi solunan gazlar, çeşitli hastalıkların teşhisinde sensörler olarak kullanılabilir (Aroutiounian, 2020). İnvaziv olmayan bu teşhis hasta tarafından verilen nefesin özel bir cihazda analizine dayananır ve birkaç saniye sonra analizin sonuçları alınır. Bu teknoloji, normal ve hastalıklı hücrelerin metabolizmasından üretilen ve mikro çevreleriyle etkileşime girerek biyolojik sıvılarda doku-kan/idrar/nefes dağılım katsayılarına göre tespit edilebilen VOC' ları ve diğer gazları analiz ederek tanımlar (Chen ve ark., 2021). Bu amaçla, elektronik burun tanımlama ve ayırt etme yeteneğinden dolayı hastalıkların erken teşhisinin önemli olduğu risk altındaki grupların taranması için yararlı bir araç olarak düşünülebilir.

Verilen nefesle ortaya çıkan gazlar, erken hastalık tespiti için önemli bir araştırma konusu olmuştur; bununla ilgili olarak bu bileşiklerin tespiti için gaz kromatografisi-kütle spektrometresi (GC-MS), kızılötesi spektroskopisi, RAMAN spektroskopisi ve optik sensörler gibi çeşitli yöntemler kullanılmıştır (Jeong ve ark., 2024; Qu ve ark., 2024). Öte yandan, klinik amaçlar için nefeste bulunan gazları tespit etmek için elektriksel dirence bağlı olarak değişim gösteren kimyasal gaz sensörleri (yarı iletken metal oksit, karbon bazlı vb.) gelişen bir yaklaşımdır (Kwak ve ark., 2018).

MOS gaz sensörleri, yüksek hassasiyetleri, hızlı tepkileri, basit imalatları, dayanıklılıkları, küçük boyutları ve kolay entegrasyonları nedeniyle son derece önemlidir. Karmaşık ortamlarda MOS gaz sensörlerinin

gereksinimlerini karşılamak için Persaud ve ark. 1982'de karışık gazları aynı anda tespit etmek için farklı özelliklere sahip bir dizi MOS malzemesi kullanarak VOC'lere yönelik sensörlerin seçiciliğini geliştirmek amacıyla hayvanın koku alma sistemini (e-burun) taklit eden bir yöntem önerdi (Şekil 1) (Persaud ve Odd, 1982).



Şekil 1. *Elektronik Burun ve Koku Alma Duyusu Çalışma Prensipleri*

İnsan nefesinde bulunduğu tespit edilen yaygın biyobelirteçler ve nefesteki konsantrasyon miktarı Tablo 1'de özetlenmiştir. Bu miktarların üzerinde bulunan gaz konsantrasyonları kişilerde hastalık belirtisi olarak saptanmaktadır (Tablo 1).

Tablo 1. *İnsan nefesindeki biyobelirteçler, konsantrasyon miktarları ve ilgili oldukları hastalıklar (Li ve ark.,2023)*

Biyo-belirteç	**Hastalık**	**Referans**	**Sağlıklı bir insanın verdiği nefesteki konsantrasyon miktarı**	**Referans**
Nitrik oksit (NO)	Astım[1] Kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH)[2] Kistik fibrozis[3]	[1](Sanchez ve ark., 2019) [2](Song ve ark., 2022) [3](Brannely ve ark., 2016)	10 ppb[a] 30 ppb[b] 10-50 ppb[c]	[a](Li ve ark., 2020), [b](Ai ve ark., 2020), [c](Das ve ark., 2020),

Karbon monoksit (CO)	Astım[1] Hava yolu iltihabı[2]	[1](Sanchez ve ark., 2019) [2](Sánchez-Vicente ve ark., 2020)	0-6 ppm[a] 1-2 ppm[b]	[a](Das ve ark., 2020) [b] (Sanchez ve ark., 2020)
Metan	Bağırsak emilim bozukluğu[1] İç organlarda yağ birikmesi[2]	[1](Polag ve ark., 2018) [2](Ozato ve ark., 2018)	2-10 ppm	(Das ve ark., 2020)
Etan	Kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH)[1] Astım[2] Ülseratif kolit[3]	[1](Kim ve ark., 2021) [2] (Guntner ve ark., 2019) [3](Arasaradnam ve ark., 2014)	0-10 ppb	(Das ve ark., 2020)
Aseton	Diyabet	(Liu ve ark., 2019 ;Tai ve ark., 2020)	0,3- 0,9 ppm	(Righettoni ve ark., 2012)
Formaldehit	Akciğer kanseri	(Guntner ve ark., 2016)	~48 ppb	(Guntner ve ark., 2016)
Amonyak	Böbrek hastalıkları[1] Karaciğer hastalıkları[2] Astım[3] Ağız kokusu[4] (Halitosis)	[1,4](Tai ve ark., 2020) [2,3](Brannelly ve ark., 2019)	248-2935 ppb[a] 425-1800 ppb[b] 50-2000 ppb[c] 0,5-2 ppm[d]	[a](Guntner ve ark., 2019) [b](Vasilescu ve ark., 2021) [c](Agapiou ve ark., 2015) [d] (Das ve ark., 2020)
Hidrojen sülfür	Ağız kokusu (Halitosis)	(Tai ve ark., 2020)	0-1,3 ppm[a] 150 ppb[b]	[a](Tai ve ark., 2020) [b](Shin ve ark., 2021)

5. GAZ SENSÖRLERİ

Hassasiyet (Sensitivity), Seçicilik (Selectivity) ve Kararlılık (Stability) (3S), düşük çalışma sıcaklığına ve hızlı tepki hızına sahip geleneksel bir gaz sensörünün gerekli özellikleridir. Bu algılama özellikleri, parçacık boyutunun değiştirilmesi, morfoloji tasarımı, katkı maddelerinin eklenmesi ve algılama

malzemelerinin bileşimi gibi çeşitli stratejilerle en üst düzeye çıkarılabilir (Karaduman ve ark., 2023).

Genel olarak;

- ✓ Gıda endüstrisinde etin tazeliğinin değerlendirilmesi gibi kalite kontrolleri
- ✓ Paketlenmiş gıdalardaki toksinlerin tespiti
- ✓ Radon konsantrasyonunun tespiti gibi hava kalitesi kontrolleri
- ✓ İç mekan hava kalitesinin izlenmesi
- ✓ Karaciğer hastalığının tespiti gibi hastalık teşhisi
- ✓ Gaz kaçağı tespiti

gibi durumlarda gaz sensörleri ve sensör malzemelerinin bulunduğu cihazlar yaygın olarak kullanılmaktadır (Mahmood ve ark., 2023).

Bununla birlikte, hastalık teşhisinde kullanılmak üzere üretilen sensör malzemelerinde, insanların dışarı verdiği gaz, düşük konsantrasyonlu birçok bileşen içermesinden dolayı dışarı verilen nefesin bileşenlerini ve konsantrasyonlarını doğru ve verimli bir şekilde ölçmek için mevcut geniş bir malzeme yelpazesi arasından en uygun aday malzemenin belirlenmesini gerekli kılar (Altun ve ark., 2021). Amaç, daha yüksek hassasiyete, daha iyi seçiciliğe ve daha mükemmel stabiliteye sahip elektronik burun cihazlarının geliştirilmesine rehberlik edecek sensör malzemesinin üretimini sağlamaktır (Karaduman ve ark., 2023).

Elektrokimyasal gaz sensörü çalışmasının temeli, modülasyonu kaydedilebilir bir elektronik sinyale dönüştüren bir dönüştürücü tarafından tespit edilebilen, sensörden geçen elektrik akımını modüle eden gaz molekülleri ile sensör kaplama malzemeleri arasındaki etkileşimleri içerir. Elektrokimyasal sensörlerin birçok farklı türü vardır. Örnek olarak metal oksit gaz sensörleri, metal oksit yarı iletken alan etkili transistörler, iletken polimer gaz sensörleri, akustik dalga gaz sensörleri, kuvars kristal mikro denge sensörleri, yüzey akustik dalga cihazları, alan etkili gaz sensörleri, elektrokimyasal gaz sensörleri, fiber optik gaz sensörleri verilebilir.

MOS gaz sensörleri, algılanan malzemenin farklı gaz ortamlarına maruz kaldığında iletkenlik değişimine bağlı olup hedef gaz tespitini sağlar.

Kimyasal soğurulmuş oksijen modeli (Das ve ark., 2022), tane sınırı bariyer modeli (Yamazoe ve ark., 1991), toplu direnç modeli (Wilson, 2009) ve uzay yükü katmanı modeli (elektron tükenme katmanı (EDL) ve deşik birikim katmanı (HAL) dahil olmak üzere çeşitli teorilerle iletim mekanizması açıklanabilir (Ji ve ark., 2019).

Bu teorilerin anahtarı gaz ve malzeme yüzeyleri arasındaki etkileşimdir (Wang ve ark., 2021). Gaz moleküllerinin afinite enerjisi MOS yüzeyinin iş fonksiyonunu aştığında, elektronlar MOS yüzeyinden gaz moleküllerine aktarılır, bu da gaz anyonlarının oluşmasına ve MOS yüzeyine adsorbe olmasına neden olur (Li ve ark., 2023). Özellikle, kimyasal olarak emilen oksijen türleri (O_2^-, O^-, O^{2-}) MOS'un gaz algılama özelliklerini belirleyen, çalışma sıcaklığı ve MOS tipiyle yakından ilişkili olan MOS yüzey iletkenliğinde (Rath ve ark., 2023) çok önemli bir rol oynar.

Hastalıkların dışarı verilen nefes aracığıyla teşhisinde kullanılmak üzere üretilen sensörlerin tasarımında üç noktaya dikkat edilmelidir. Birincisi, dışarı verilen nefes karmaşık bir bileşim içerir ve hastalık tayininde kullanılacak olan gaz biyobelirteçleri, içerikleri milyarda bir seviyesinde olan aldehitler, aromatikler ve alkanları içerir; bu da gaz sensörlerinin mükemmel hassasiyetini gerektirir. Bu nedenle, geliştirilen gaz algılama malzemeleri, eser gaz moleküllerinin hassasiyeti, seçiciliği ve tespit limitlerine ilişkin başarılı örnekler sunmuş ve nefes tespitinde uygulanmıştır. İkincisi, yüksek nem, su moleküllerinin rekabetçi adsorpsiyonuna yol açarak sensörlerin performansını bozar. Nemin etkisini azaltmak için nem alma veya ışıkla aydınlatma gibi bazı stratejiler önerilir. Üçüncüsü, verilen nefesin güçlü akışkanlığıdır (Tan ve Xu, 2020; Ramgir, 2013).

Yarı iletken metal oksitlere dayalı sensörler, kompakt boyutları ve düşük maliyetleri nedeniyle özellikle elde taşınan nefes analizörleri için uygundur. Ancak bunları nefes analizine uygulamak için bazı gereksinimlerin karşılanması gerekir:

- Nefes analizinde konsantrasyonlarda yeterli hassasiyet ve nefes belirteçlerinin alt sınırı
- Diğer bileşiklere karşı tek nefes işaretlerini doğru bir şekilde tespit etmek için yüksek seçicilik
- Tekrarlanabilir nefes analizlerinin sağlanması için çalışma süresi boyunca stabilite

Bunlar, algılama malzemesi, diziler ve filtreler dahil olmak üzere bir sensör sisteminin bileşenlerinin ve çalışma koşullarının sistematik tasarımıyla karşılanabilir. Onlarca yıl süren yoğun malzeme araştırmalarına rağmen, yalnızca birkaç yeterince seçici algılama malzemesi bulunmuş ve istatistiksel olarak önemli sayıda gönüllüde gerçek insan nefesiyle test edilmiştir (Galioğlu ve ark, 2018). Sensör bilimcileri zayıf seçiciliğin üstesinden gelmek için öncelikle algılama malzemesi tasarımı optimizasyonuna odaklanma eğilimindeyken, diğer stratejiler etkili alternatifler sunabilir (Liang ve ark., 2023).

6. DESEN TANIMA (PATTERN RECOGNITION)

Elektronik burun cihazları, araştırılan bileşiklerin doğası hakkında bilgi sağlamaz, yalnızca bir analitin dijital parmak izini verir. Sensör dizisine sunulan her kimyasal buhar, buharın bir imzasını veya desen özelliğini üretir (Chen ve ark., 2019).

Sensör dizisine farklı kimyasallar sunularak imza veri tabanı oluşturulur. Her sensörün ürettiği veriler sistematik olarak işlenmekte ve sonuçlar örüntü tanıma (PR) olarak bilinen bir algoritma tarafından analiz edilmektedir. Her ne kadar bu veri çalışması belirli bir kimyasal bileşiğin varlığını veya yokluğunu ortaya çıkarmak için kullanılmasa da bir analitin kapsamlı, çok değişkenli bir tanımının elde edilmesine yardımcı olur (Feng ve ark., 2019). Aslında, elektronik burun cihazlarındaki algılama teknikleri bir analit hakkında spesifik olmayan bilgiler sağlayabilir; bu da bunların karmaşık sinyallere sahip olduğu veya sıklıkla benzer özelliklere sahip ölçümleri birleştirdiği anlamına gelir. Bu nedenle çok değişkenli istatistiksel analizlerin kullanımı söz konusu olur. Böylece analitler ayrıştırılır ve yapay zekâ aracılığıyla bilinmeyen kalıpların sınıflandırılması için örüntü tanıma işlemi yapılır (Chen ve ark., 2019).

6.1. Temel Bileşen Analizi (PCA)

Örüntü tanıma (PR) programlarının başında, Temel Bileşen Analizi (PCA) gelmektedir. PCA, bazen kümeleme/sınıflandırma için kullanılan, verilerin doğrusal dönüşümü yoluyla orijinal veri kümesinden en ilgili bilgileri çıkaran bir özellik çıkarma tekniğidir (Khalid ve ark., 2014).

PCA, veri noktaları arasındaki korelasyondan yararlanır; yani, orijinal özellik kümesini en iyi temsil eden giriş özelliklerinin kombinasyonunu bulmaya çalışırken aynı zamanda veri boyutluluğunu da azaltır. Bu, n boyutlu bir veri kümesinin n temel bileşenle sonuçlandığı, temel bileşenler (PC) olarak bilinen yeni ilişkisiz değerlerin oluşmasıyla sonuçlanır (Khan ve ark., 2020). Özvektörler ve özdeğerler kullanılarak elde edilen temel bileşenler, korelasyonsuz olmanın yanı sıra orijinal değişkenlerin bağımsız, ortogonal, doğrusal kombinasyonlarıdır (Khalid ve ark., 2014). Bu bilgisayarlar, yedekliliğin azaltılmasına olanak tanırken aynı zamanda özellik veri kümesiyle ilişkili değişkenliği de maksimuma çıkarır. Daha sonra PCA, en yüksek varyansa sahip bilgisayarları koruyarak orijinal veri kümesini yeni bilgisayarların yönüne göre hizalar.

6.2. Doğrusal Diskriminant Analizi (LDA)

Doğrusal Diskriminant Analizi (LDA), çeşitli sınıflar arasındaki farkı en üst düzeye çıkarmak için etiketli verileri kullanan denetimli bir özellik çıkarma tekniğidir. Özellik çıkarımı ve sınıflandırma için yaygın olarak kullanılan LDA, boyutluluğu en aza indirgemek ve farklı sınıflar arasındaki ayrımcılığı en üst düzeye çıkarmak için verilerin doğrusal bir dönüşümünü sağlar (Ghassabeh ve ark., 2015).

PCA'ya benzer şekilde, LDA'nın temel amacı, bir sınıf içindeki noktalar arasındaki yayılmayı/farklılığı en aza indirirken her sınıfın ortalamaları arasındaki mesafeyi maksimuma çıkarmak, dolayısıyla grup içi mesafeyi en aza indirmek ve gruplar arası mesafeyi maksimuma çıkarmak için çalışmaktır. Kötü bir projeksiyonla karşılaştırıldığında iyi bir projeksiyonun, iki sınıfın ortalamaları arasında maksimum ayrım gerektirdiği ve dolayısıyla sınıfların iyi ve belirgin bir şekilde ayrılmasıyla sonuçlandığı görülebilir (Huang, 2014). Ancak bu sınıf ayrımı her zaman mümkün olmayabilir ve bu da LDA'nın eksikliklerinden biriyle sonuçlanır. Sınıfların doğrusal olarak ayrılamadığı durumlarda LDA iki sınıf arasında ayrım yapamayabilir. Bununla birlikte, LDA'nın kolay yorumlanması ve basit uygulanması, onu sağlam sınıflandırma problemleri için uygun bir seçenek haline getirmektedir (Huang, 2014).

6.3. Destek Vektör Makinesi (SVM)

Destek Vektör Makinesi (SVM), destek vektörlerini kullanarak ikili doğrusal sınıflandırma problemlerini çözmek için en yaygın olarak kullanılan bir algoritmadır (Chauhan ve ark., 2019). Ancak SVM, birebir sınıflandırmanın tersi olan çoklu sınıflandırma problemlerinde de kullanılabilmektedir. SVM algoritmasının temel amacı, n boyutlu bir veri kümesi için veri noktalarını kolayca sınıflandırabilen hiperdüzlemi belirlemektir. n özelliğe sahip belirli bir veri kümesi için, birkaç hiperdüzlem farklı sınıfları ayırabilir. En uygun hiperdüzlem, her iki sınıfın veri noktaları arasında maksimum ayrım sağlayan hiperdüzlem olarak tanımlanır. SVM algoritmasının, (n-1) boyutlu bir hiperdüzlem (Marjanovic ve ark., 2011) kullanarak veri kümesini ayırmaya çalıştığını belirtmek önemlidir. Sonuç olarak, iki boyutlu bir veri kümesinin hiperdüzlemi bir çizgidir, oysa üç boyutlu bir veri kümesinin hiperdüzlemi iki boyutlu bir düzlemdir. Maksimum marj olarak da bilinen en büyük ayrım, iki sınıfın destek vektörleri arasındaki mesafedir. Gürültülü veriler nedeniyle belirgin bir ayrıştırmanın

sağlanamadığı durumlarda SVM algoritması bazı yanlış sınıflandırma hatalarına izin vererek hiperdüzlemi geliştirir (Chauhan ve ark., 2019).

Bu durumda SVM, yanlış sınıflandırma hatalarının hem marjını hem de toplamını eşitleyen hiperdüzlemi geliştirmeyi amaçlamaktadır. Son olarak, doğrusal olarak ayrılabilir sınıflar için, SVM, verileri daha yüksek boyutluluğa dönüştürmek için bir çekirdek işlevi kullanır ve destek vektörlerini doğrusal olarak ayrılabilir hale getirir (Chauhan ve ark., 2019).

6.4. Makine Öğrenim Yazılım Araçları (Machine Learning Software Tools)

Şu ana kadar sunulan makine öğrenimi teknikleri, elektronik burun sistemi içinde çok önemli bir rol oynamaktadır ve bu nedenle bunların elektronik burun uygulamalarına yönelik makine öğrenimi platformlarında uygulanması literatürde bolca tartışılmıştır (Galang ve ark., 2018). Örneğin, açık kaynaklı bir platform olan TensorFlow, makine öğrenimi modellerinin oluşturulması ve eğitimi için kolay erişimli bir portal sağlar. Python kullanan TensorFlow'daki Keras paketi, sınıflandırma ve regresyon gerçekleştirmek için sinir ağı modellerini uygulamak için yaygın olarak kullanılır. Python'u kullanan diğer araçlar ise Scikit-Learn ve PyTorch bilim kitidir (Mahmood ve ark., 2023). PyTorch uçtan uca bir makine öğrenimi çerçevesi sunar (Paszke ve ark., 2017), oysa Scikit-Learn öğrenme kütüphanesi makine öğrenimi görevleri için çok sayıda araç içerir (Pedregosa ve ark., 2012). MATLAB, sinyal üretimi ve sinyal ön işleme için kullanılmasının yanı sıra makine öğrenimi için kullanılan bir başka popüler yazılımdır (Banerjee ve ark., 2019; Galang ve ark., 2018).

7. GELECEK ÇALIŞMALAR

Araştırmacıların şu andaki odağı, yüksek kararlılığa ve düşük çalışma sıcaklığına sahip, yüksek hassasiyete sahip gaz sensörleri geliştirmektir. Geleneksel gaz sensörleri, biyobelirteçlerin nefes analizinde yüksek çalışma sıcaklığı ve nem gibi bazı kısıtlamalara sahiptir. Karbon monoksit sensörlerinde nem ve diğer ortam gazları sensörün hassasiyetini etkiler. Düşük sıcaklıklarda yüksek hassasiyete sahip ve karışık atmosferde belirli bir gaza karşı yüksek seçiciliğe sahip bir gaz sensörleri talep edilmektedir.

KAYNAKLAR

Adiguzel Y., Kulah H. (2015) Breath sensors for lung cancer diagnosis, Biosens. Bioelectron. 65 121–138. https://doi.org/10.1016/j.bios.2014.10.023

Agapiou A., Amann A., Mochalski P., Statheropoulos M., Thomas C.L.P. (2015). Trace detection of endogenous human volatile organic compounds for search, rescue and emergency applications, TrAC Trends in Analytical Chemistry, 66, 158-175. https://doi.org/10.1016/j.trac.2014.11.018

Ai Y, Li J, Li Q, Sun M, Li Y, Wang C. (2020) Cavity ringdown spectroscopy of nitric oxide in the ultraviolet region for human breath test. J Breath Res. 1;14(3), 037101. doi: 10.1088/1752-7163/ab8184.

Altun, B., Karaduman Er, I., Çağırtekin, A.O., Ajjaq A., Sarf F., Acar S. (2021). Effect of Cd dopant on structural, optical and CO_2 gas sensing properties of ZnO thin film sensors fabricated by chemical bath deposition method. Appl. Phys. A 127, 687. https://doi.org/10.1007/s00339-021-04843-9

Aliyari Ghassabeh Y., Rudzicz F., Moghaddam H. A., (2015). Fast Incremental LDA Feature Extraction, Pattern Recognition, 48(6), 1999–2012.

Arasaradnam RP, Covington JA, Harmston C, Nwokolo CU. (2014). Review article: next generation diagnostic modalities in gastroenterology--gas phase volatile compound biomarker detection. Aliment Pharmacol Ther. 39(8), 780-789. doi: 10.1111/apt.12657.

Aroutiounian VM (2020).Metal Oxide Gas Biomarkers of Diseases for Medical and Health Applications, Biomed J Sci & Tech Res 29(2)-2020. BJSTR. MS.ID.004780. http://dx.doi.org/10.26717/BJSTR.2020.29.004780

Baldini C., Billeci L., Sansone F., Conte R., Domenici C., Tonacci A., (2020) Electronic nose as a novel method for diagnosing cancer: a systematic review, Biosensors 10 84. doi: 10.3390/bios10080084

Banerjee, M. B., Roy, R. B., Tudu, B., Bandyopadhyay, R., Bhattacharyya, N., (2019). Black Tea Classification Employing Feature Fusion of E-Nose and ETongue Responses, Journal of Food Engineering, 244, 55–63.

Blatt R., Bonarini A., Calabro E., Torre M. D., Matteucci M., Pastorino U., (2007) Lung Cancer Identification by an Electronic Nose based on an Array of MOS Sensors, 2007 International Joint Conference on Neural Networks, Orlando, FL, USA, 1423-1428, doi: 10.1109/IJCNN.2007.4371167.

Brannelly NT, Hamilton-Shield JP, Killard AJ. (2016) The Measurement of Ammonia in Human Breath and its Potential in Clinical Diagnostics. Crit Rev Anal Chem. 46(6):490-501. doi: 10.1080/10408347.2016.1153949.

Bray F., Ferlay J., Soerjomataram I., Siegel R.L., Torre L.A., Jemal A. (2018) Global cancer statistics 2018: Globocan estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries, CA A Cancer J. Clin. 68 394–424. DOI: 10.3322/caac.21492

Chauhan, V. K., Dahiya, K., Sharma, A., (2019). Problem Formulations and Solvers in Linear SVM: A Review, Artificial Intelligence Review, 52(2), 803–855.

Chen K., Liu L., Nie B., Lu B., Fu L., He Z., Li W., Pi X., Liu H. (2021). Recognizing lung cancer and stages using a self-developed electronic nose system,

Computers in Biology and Medicine, 131, 104294. https://doi.org/10.1016/j.compbiomed.2021.104294.

Chen, Z., Chen, Z., Song, Z., Ye, W., Fan, Z., (2019) Smart Gas Sensor Arrays Powered by Artificial Intelligence, Journal of Semiconductors, 40(11), 111601. DOI:10.1088/1674-4926/40/11/111601

Das, S., Mojumder, S., Saha, D., Pal, M. (2022). Influence of Major Parameters on the Sensing Mechanism of Semiconductor Metal Oxide Based Chemiresistive Gas Sensors: A Review Focused on Personalized Healthcare. Sens. Actuators B Chem. 352, 131066. https://doi.org/10.1016/j.snb.2021.131066

De Vries R., Brinkman P., Van Der Schee M., Fens N., Dijkers E., Bootsma S., de Jongh F.H., Sterk P. (2015) Integration of electronic nose technology with spirometry: validation of a new approach for exhaled breath analysis, J. Breath Res. 9, 046001 DOI: 10.1088/1752-7155/9/4/046001

D. S. G. of Cancer Care Ontario's Program in Evidence-Based Care, 18fluorodeoxyglucose positron emission tomography in the diagnosis and staging of lung cancer: a systematic review, J. Natl. Cancer Inst. 99 1753–1767.

Dulay S., Rivas L., Miserere S., Pla L., Berdún S., Parra J., Eixarch E., Gratacós E., Illa M., Mir M., Samitier J. (2021). in vivo Monitoring with micro-implantable hypoxia sensor based on tissue acidosis, Talanta, 226, 122045, https://doi.org/10.1016/j.talanta.2020.122045

Feng S, Farha F, Li Q, Wan Y, Xu Y, Zhang T, Ning H. (2019) Review on Smart Gas Sensing Technology. Sensors (Basel). 30;19(17), 3760. doi: 10.3390/s19173760.

Galang, M. G. K., Zarra, T., Naddeo, V., Belgiorno, V., Ballesteros, F., (2018). Artificial Neural Network in the Measurement of Environmental Odours by E-Nose, Chemical Engineering Transactions, 68, 247–252.

Galioglu, S., Karaduman, I., Çorlu, T., Akata B., Yıldırım M. A., Ateş A., Acar S. (2018). Zeolite A coated $Zn_{1-X}Cu_XO$ MOS sensors for NO gas detection. J Mater Sci: Mater Electron 29, 1356–1368. https://doi.org/10.1007/s10854-017-8042-8

Gleeson M., McNicholas W.T. (2022). Bidirectional relationships of comorbidity with obstructive sleep apnoea, Eur. Respir. Rev. 31 https://doi.org/10.1183/16000617.0256-2021.

Güntner A. T., Koren V., Chikkadi K., Righettoni M., Pratsinis S. E. (2016) E-Nose Sensing of Low-ppb Formaldehyde in Gas Mixtures at High Relative Humidity for Breath Screening of Lung Cancer, ACS Sensors 1 (5), 528-535. DOI: 10.1021/acssensors.6b00008

Guntner, A. T., Abegg S., Königstein K., Gerber P. A., Schmidt-Trucksäss A., Pratsinis S. E. (2019). . Breath sensors for health monitoring. ACS Sens 4, 268–280. https://doi.org/10.1021/acssensors.8b00937

Huang, S. H., (2015). Supervised Feature Selection: A Tutorial, Artificial Intelligence Research, 4(2), 22-37. https://doi.org/10.5430/air.v4n2p22

Lacey JRN, Kidel C, van der Kaaij JM, Brinkman P, Gilbert-Kawai ET, Grocott MPW, Mythen MG, Martin DS (2018). Xtreme Everest 2 Research Group. The Smell of Hypoxia: using an electronic nose at altitude and proof of concept of its role in the prediction and diagnosis of acute mountain sickness. Physiol Rep., 6(17):13854. doi: 10.14814/phy2.13854.

Li Y., Wei X., Zhou Y., Wang J., You R. (2023). Research progress of electronic nose technology in exhaled breath disease analysis, Microsystems& Nanoengineering, 9, 129. https://doi.org/10.1038/s41378-023-00594-0

Li, Z., Yu, J., Dong, D., Yao, G., Wei, G., He, A., Wu, H., Zhu, H., Huang, Z., Tang, Z. (2023) E-Nose Based on a High-Integrated and Low-Power Metal Oxide Gas Sensor Array. Sens. Actuators B Chem. 380, 133289. https://doi.org/10.1016/j.snb.2023.133289

Li X., Pan J., Wu Y., Xing H., An Z., Shi Z., Lv J., Zhang F., Jiang J., Wang D., Han R.P. S., Su B., Lu Y., Liu Q. (2023). MXene-based wireless facemask enabled wearable breath acetone detection for lipid metabolic monitoring, Biosens. Bioelectron. 222, 114945, https://doi.org/10.1016/j.bios.2022.114945.

Li J, Li Q, Wei X, Chen Q, Sun M, Li Y. (2021) Measurement of Exhaled Nitric Oxide in 456 Lung Cancer Patients Using a Ringdown FENO Analyzer. Metabolites. 31;11(6), 352. doi: 10.3390/metabo11060352

Liang L., Qin F., Wang S., Wu J., Li R., Wang Z., Ren M., Liu D., Wang D., Astruc D. (2023). Overview of the materials design and sensing strategies of nanopore devices, Coordination Chemistry Reviews, 478, 214998,

Liu W., Sun J., Xu L., Zhu S., Zhou X., Yang S., Dong B., Bai X., Lu G., Song H.(2019). Understanding the noble metal modifying effect on In_2O_3 nanowires: highly sensitive and selective gas sensors for potential early screening of multiple diseases. Nanoscale Horiz. 4, 1361–1371

Jeong H., Yoon S., Jo S.M., Jun Hong S., Ban Y., Park H., Youn M.Y., Shin E.-C. (2024). Chemosensory of hemp seed oil extracted with hemp seed(Cannabis sativa L.) roasted under various conditions using electronic sensors and GC–MS/Olfactometry, Food Chemistry: X, 21, 101226.

Ji, H., Zeng, W., Li, Y. (2019) Assembly of 2D Nanosheets into Flower-like MoO3: New Insight into the Petal Thickness Affect on Gas-Sensing Properties. Mater. Res. Bull. 118, 110476. https://doi.org/10.1016/j.materresbull.2019.05.001

Karaduman Er, I., Uysal, S., Ateş, A., Acar., S. (2023) Some sol–gel processing parameters effect on the properties of dip coated TiO_2 thin films. J Mater Sci: Mater Electron 34, 1512. https://doi.org/10.1007/s10854-023-10930-9

Kim, C., Raja, I.S., Lee, J.-M., Lee, J.H., Kang, M.S., Lee, S.H., Oh, J.-W., Han, D.-W. (2021) Recent Trends in Exhaled Breath Diagnosis Using an Artificial Olfactory System. Biosensors 11, 337. https://doi.org/10.3390/bios11090337

Kwak C.-H., Kim T.-H., Jeong S.-Y., Yoon J.-W., Kim J.-S., Lee J.-H. (2018). Humidity-Independent Oxide Semiconductor Chemiresistors Using Terbium-Doped SnO_2 Yolk–Shell Spheres for Real-Time Breath Analysis, ACS Appl. Mater. Interfaces , 10, 22, 18886–18894

Mahmood L., Ghommem M., Bahroun Z. (2023). Smart Gas Sensors: Materials, Technologies, Practical Applications, and Use of Machine Learning – A Review, J.

Appl. Comput. Mech., 9(3), 775-803 DOI: 10.22055/jacm.2023.41985.3851

Marjanovic, M., Kovacevic, M., Bajat, B., Voženílek, V., (2011). Landslide Susceptibility Assessment Using SVM Machine Learning Algorithm, Engineering Geology, 123(3), 225–234.

Ozato N, Saito S, Yamaguchi T, Katashima M, Tokuda I, Sawada K, Katsuragi Y, Kakuta M, Imoto S, Ihara K, Nakaji S. (2020) Association between breath methane concentration and visceral fat area: a population-based cross-sectional study. J Breath Res. 25;14(2), 026008. doi: 10.1088/1752-7163/ab61c6.

Paszke, A., Gross S., Chintala S., Chanan G., Yang E., DeVito Z., Lin Z., Desmaison A., Antiga L., Lerer A. (2017). Automatic Differentiation in PyTorch, 31st Conference on Neural Information Processing Systems (NIPS).

Pedregosa, F., Varoquaux G., Gramfort A., Michel V., Thirion B., Grisel O., Blondel M., Dubourg V. (2012). Scikit-Learn: Machine Learning in Python, Journal of Machine Learning Research, 12, 2825–2830

Persaud, K., Dodd, G. (1982). Analysis of discrimination mechanisms in the mammalian olfactory system using a model nose. Nature 299, 352–355

Phillips M, Cataneo RN, Ditkoff BA, Fisher P, Greenberg J, Gunawardena R, Kwon CS, Tietje O, Wong C. (2006) Prediction of breast cancer using volatile biomarkers in the breath. Breast Cancer Res Treat., 99(1):19-21. doi: 10.1007/s10549-006-9176-1.

Polag D, Keppler F. (2018) Long-term monitoring of breath methane. Sci Total Environ. 15;624, 69-77. doi: 10.1016/j.scitotenv.2017.12.097.

Qu X., Hu Y., Xu C., Li Y., Zhang L., Huang Q., Moshirian-Farahi S. S., Zhang J., Xu X., Liao M., Fu Y. (2024) Optical sensors of volatile organic compounds for non-invasive diagnosis of diseases, Chemical Engineering Journal, 485, 149804.

Ramgir S. N. (2013). Electronic Nose Based on Nanomaterials: Issues, Challenges, and Prospects, Article ID 941581. http://dx.doi.org/10.1155/2013/941581

Rath, R.J., Farajikhah, S., Oveissi, F., Dehghani, F., Naficy, S. (2023) Chemiresistive Sensor Arrays for Gas/Volatile Organic Compounds Monitoring: A Review. Adv. Eng. Mater. 25, 2200830. https://doi.org/10.1002/adem.202200830

Righettoni M, Tricoli A, Gass S, Schmid A, Amann A, Pratsinis SE. (2012) Breath acetone monitoring by portable Si:WO3 gas sensors. Anal Chim Acta. 13;738, 69-75. doi: 10.1016/j.aca.2012.06.002.

Sánchez C, Santos JP, Lozano J. (2019) Use of Electronic Noses for Diagnosis of Digestive and Respiratory Diseases through the Breath. Biosensors (Basel). 28;9(1), 35. doi: 10.3390/bios9010035.

Sánchez-Vicente, C.; Santos, J.P.; Lozano, J.; Sayago, I.; Sanjurjo, J.L.; Azabal, A.; Ruiz-Valdepeñas, S. (2020). Graphene-Doped Tin Oxide Nanofibers and Nanoribbons as Gas Sensors to Detect Biomarkers of Different Diseases through the Breath. Sensors 20, 7223. https://doi.org/10.3390/s20247223

Saha S., Bhattacharjee A., Fattah S.A. (2019) Automatic detection of sleep apnea events based on inter-band energy ratio obtained from multi-band EEG signal, Healthc. Technol. Lett. 6, 82–86, https://doi.org/10.1049/htl.2018.5101.

Sezgin N., (2015) EMG classification in obstructive sleep apnea syndrome and periodic limb movement syndrome patients by using wavelet packet transform

and extreme learning machine, Turk. J. Electr. Eng. Comput. Sci. 23, 873–884, https:// doi.org/10.3906/elk-1210-6.

Shin H., Kim D.-H., Jung W., Jang J.-S., Hwa Kim Y., Lee Y., Chang K., Lee J., Park J., Namkoong K., Kim I.-D. (2021) Surface Activity-Tuned Metal Oxide Chemiresistor: Toward Direct and Quantitative Halitosis Diagnosis, ACS Nano 15 (9), 14207-14217. DOI: 10.1021/acsnano.1c01350

Silvestri G.A., Gonzalez A.V., Jantz M.A., Margolis M.L., Gould M.K., Tanoue L.T., Harris L.J., Detterbeck F.C. (2013) Methods for staging non-small cell lung cancer: diagnosis and management of lung cancer: American college of chest physicians evidence-based clinical practice guidelines, Chest 143, e211S–e250S.

Song G., Jiang D., Wu J., Sun X., Deng M., Wang L., Hao C., Shi J., Liu H., Tian Y., Chen M. (2022). An ultrasensitive fluorescent breath ammonia sensor for noninvasive diagnosis of chronic kidney disease and helicobacter pylori infection. Chem. Eng. J. 440, 135979

Tai H., Wang S., Duan Z., Jiang Y. (2020). Evolution of breath analysis based on humidity and gas sensors: Potential and challenges. Sens. Actuators B Chem. 318, 128104 https://doi.org/10.1016/j.snb.2020.128104

Tan J., Xu J. (2020). Applications of electronic nose (e-nose) and electronic tongue (e-tongue) in food quality-related properties determination: A review, Artificial Intelligence in Agriculture, 4, 104-115.

Tannarana M., Solanki G.K., Bhakhar S.A., Patel K.D., Pathak V.M., Pataniya P.M. (2020) 2D-SnSe2 nanosheet functionalized piezo-resistive flexible sensor for pressure and human breath monitoring, ACS Sustain. Chem. Eng. 8 7741–7749, https:// doi.org/10.1021/acssuschemeng.0c01827.

Tremblay A., Taghizadeh N., McWilliams A.M., MacEachern P., Stather D.R., Soghrati K., Puksa S., Goffin J.R., Yasufuku K., Amjadi K. (2016) Low prevalence of high-grade lesions detected with autofluorescence bronchoscopy in the setting of lung cancer screening in the pan-canadian lung cancer screening study, Chest 150 1015–1022. DOI: 10.1016/j.chest.2016.04.019

Ung Y.C., Maziak D.E., Vanderveen J.A., Smith C.A., Gulenchyn K., Lacchetti C., Evans W. K., L. C. (2007).

Uma S., Shobana M.K., (2023). Metal oxide semiconductor gas sensors in clinical diagnosis and environmental monitoring, Sensors and Actuators A: Physical, 349, 114044. https://doi.org/10.1016/j.sna.2022.114044.

Yamazoe, N. New Approaches for Improving Semiconductor Gas Sensors. Sens. Actuators B Chem. 1991, 5, 7–19. https://doi.org/10.1016/0925-4005(91)80213-4

Yao Y., Li Z., Han Y., Xie L., Zhao X., Zhu Z., (2023). Fabrication and Characterization of a $MnO_2/Ti_3C_2T_x$ Based Gas Sensor for Highly Sensitive and Selective Detection of Lung Cancer Marker Hexanal, Chemical Engineering Journal, 451;4, 139029,

Wang, H., Ma, J., Zhang, J, Feng, Y., Vijjapu, M.T., Yuvaraja, S., Surya, S.G., Salama, K.N., Dong, C., Wang, Y.; et al. (2021) Gas Sensing Materials Roadmap. J. Phys. Condens. Matter 33, 303001. DOI 10.1088/1361-648X/abf477

Wilson, A.D., Baietto, M. (2009). Applications and Advances in Electronic-Nose Technologies. *Sensors (Basel, Switzerland), 9*, 5099 - 5148. doi: 10.3390/s90705099.

Vasilescu A, Hrinczenko B, Swain GM, Peteu SF. (2021) Exhaled breath biomarker sensing. Biosens Bioelectron, 15;182, 113193. doi: 10.1016/j.bios.2021.113193

Virkkala J., Toppila J., Maasilta P., Bachour A., (2015) Electro-oculography-based detection of sleep-wake in sleep apnea patients, Sleep Breath. 19 785–789, https://doi.org/10.1007/s11325-014-1060-3.

KRONİK OBSTRÜKTİF AKCİĞER HASTALARINDA AŞILAMA

Nurgül BOZKURT

- Kurum Bilgisi: Göğüs Hastalıkları AD, Tıp Fakültesi, Akdeniz Üniversitesi, Antalya/TÜRKİYE
- ORCID: 0000-0003-4412-1106
- Mail: nurgulbozkurt@akdeniz.edu.tr

GİRİŞ

Kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH), tamamen geri döndürülemez ve ilerleyici hava akımı kısıtlaması ile karakterize, önlenebilir ve tedavi edilebilir yaygın bir hastalıktır (Soriano, 2018). 2017 yılında dünya çapında yaklaşık 300 milyon KOAH hastasının olduğu tahmin edilmektedir (Christenson, 2022). KOAH her yıl dünya çapındaki toplam ölümlerin en az %5,8'ini oluşturmuş ve 2019'da önde gelen ölüm nedenlerinde üçüncü sırayı almıştır (Institute for Health Metrics and Evaluation (IHME), 2019). Mortalitede alevlenmelerin etkisi büyüktür. KOAH hastası yılda ortalama 0,5 ila 3,5 akut alevlenme yaşamaktadır. KOAH alevlenmesi hastalığın normal seyri dışında, ilaç değişimi gerektiren solunum semptomlarında artış olarak tanımlanmaktadır (GOLD, 2023). Alevlenmeler acil başvurusu, hastaneye yatış sayısında artış ile hastalığın ilerlemesine ve mortaliteye neden olarak hastanın yaşam kalitesinin bozulmasına yolaçmaktadır (GOLD, 2023 & Perera,2012).

Alevlenmelerin %80'inin bakteri veya virüslerle ilişkili olduğu bildirilmiştir (Papi, 2006). Bu nedenle alt solunum yolu mikro ortamının iyileştirilmesinin alevlenmelerin önlenmesine katkısı olacağı bildirilmiştir (Hua, 2024). Mortalite artışına neden olan enfeksiyonlar özellikle üst solunum yolu viral enfeksiyonları, akut-şiddetli KOAH alevlenmelerinin birincil tetikleyicileridir. Alevlenmelerin önlenmesinde farmakolojik tedavilerin yanısıra aşılanma gibi non-farmakolojik müdahaleler de alevlenmelerin azalmasında önemli rol oynamaktadır (Wedzicha,2015 & Halpin,2021).

Dünya Sağlık Örgütü'nün (WHO) verilerine göre, genel ölümlerin arasına influenza ve pnomoni önemli yer tutmaktadır (Woodhead, 2011). Ayrıca, Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı Küresel Girişimi (GOLD), KOAH'lı bireylerde influenza aşısının yapılmasını önermektedir (GOLD, 2023). Ancak yapılan çalışmalarda KOAH ve diğer kronik hastalığı olanlarda (Tip2 diyabet ve diyaliz hastaları) aşılanma oranının düşük olduğu bildirilmiştir (Çetinoğlu, 2017). Bu nedenle KOAH hastalarının pnomoni ve viral enfeksiyonlara karşı korunmaları amacıyla aşılanmaları önem arzetmektedir.

Aşılar

Yetişkin Pnömokok aşısının en yaygın serotipleri içeren 23 valanlı polisakkarit pnömokok aşısı (PPA23) (Campos-Outcalt, 2014) ve 13 valanlı protein konjuge pnömokok aşısı (KPA13) olarak iki tipi mevcuttur (Diken,

2021). Pnömokokların virülansı kapsülünden kaynaklanır. Dış kapsülün yapısındaki farklılıklara bağlı olarak yaklaşık 90'dan fazla farklı pnömokok serotipi tanımlanmıştır. Erişkinlerde ciddi infeksiyonlardan sorumlu serotipler 14, 3, 9, 19, 1, 6, 23 ve 7'dir. Aşılardan KPA13 güçlü bir immünojenik etki oluşturabilmektedir (Diken, 2021). KPA13 T hücre aracılı immün yanıt göstermesi sonucunda daha iyi antikor yanıtı, sekretuar IgA yapımıyla mukozal immünite, serotipe spesifik uzun süreli bir immünolojik bellek ve anamnestik yanıt oluşmasını sağlamaktadır (Karadeniz, 2020).

Polisakkarid aşıların etki mekanizması ise humoral immün yanıt üzerinden gerçekleşir. Polisakkarid aşılar sadece IgM antikorlarına bağlı bir immün yanıt oluşturduğundan dolayı bellek T hücreler uyarılmaz ve kalıcı bir immün bellek oluşmaz. Bellek hücre oluşmamasına bağlı koruyuculuk daha kısa süreli olur. Bu yüzden de fonksiyonel bir antikor cevabı sağlamak amaçlı rapel doz önerilir (Karadeniz, 2020). Ülkemizde erişkin yaş grubunda hem KPA13 hem de PPA23 kullanım onayı alınmıştır (Türkiye Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Uzmanlık Derneği Erişkin Bağışıklama Çalışma Grubu Erişkin Bağışıklama Rehberi 2019).

Yapılan çalışmalarda 23 valanlı PPA23 65 yaş altında, FEV1 %40 altında olan ve komorbiditesi olan KOAH'lı hastalarda pnömoni insidansını azalttığı gösterilmiştir (Alfageme, 2006). Yaşları 65 üzerinde ise KPA13 aşısı bakteriyemi ve şiddetli invaziv pnömokok hastalığını azaltmada anlamlı etkisi olduğu gösterilmiştir (Alfageme, 2006).

Stabil KOAH yönetiminde tüm evrelerde, 65 yaş ve üzeri olgularda, 13KPA ve 23PPA ile pnömokok aşılanma önerilmektedir (GOLD, 2023). Genç KOAH olgularında kronik kalp hastalıklarını içeren komorbiditeler varlığında yine 23PPA önerilmektedir (Perera, 2012). Ülkemizde de pnömokok ve influenza aşıları Sağlık Bakanlığı yetişkin aşılamaları içinde yer almakta ve yaş sınırı olmaksızın tüm KOAH hastalarına ücretsiz olarak yapılabilmektedir.

Klinik pratikte de KOAH hastaları KPA13 uygulanması en az bir yıl sonrasında PPA23 önerilmektedir (Diken, 2021 & GOLD, 2023). Her iki tip aşı da 0.5 ml intramuskuler olarak uygulanır. İnfluenza aşısı da her yıl Eylül ayında bir önceki yılın suşlarını içeren bir aşı hazırlanır ve Kasım ayı sonuna kadar uygulanır.

YÖNTEM

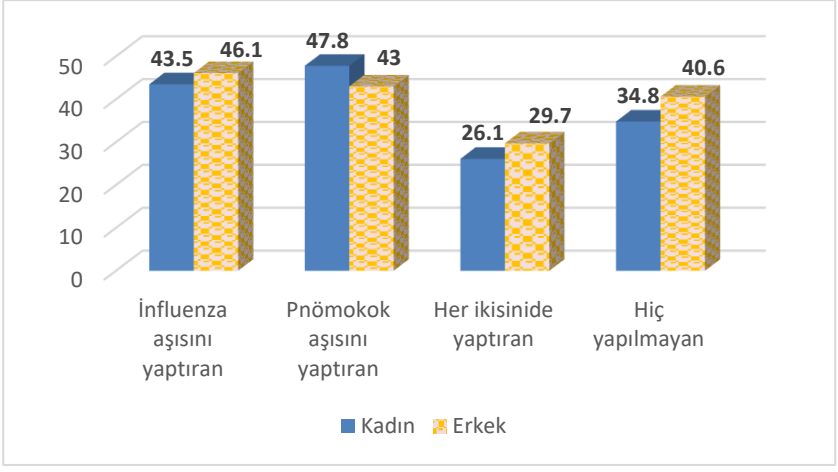
Kliniğimizde takip ettiğimiz KOAH hastalarının ilk vizit sırasında standart bir anket kullanılarak hastalarda pnömokok ve influenza aşılanma durumları ve aşılanma düzeylerine etkili olabilecek çeşitli faktörler sorgulanmıştır. Ayrıca muayene sırasında hastalar bu konuda bilgilendirilmiştir. İkinci vizitte hastalara aşılanma durumu tekrar sorgulanmıştır.

İstatistiksel analiz

Veriler SPSS 23 programında değerlendirilmiştir. Ölçümsel verilerin karşılaştırılmasında student-t ve ANOVA testleri, sayısal verilerin karşılaştırmasında ise X2 testi kullanılmıştır.

BULGULAR

Çalışmaya yaşları 39-86 arasında olan (66,15±9,51) 23'u kadın,128'i erkek toplam 151 KOAH hastası alınmıştır. GOLD'a göre hastaların %20,4'ü hafif, %20,4'ü orta, %11,6'sı ağır ve %30,9'u çok ağır KOAH hastasıdır. Hastaların aşılanma durumları incelendiğinde 69'unun(%45,7) influenza aşısını, 66'sının (%43,7) ise pnömokok aşısını yaptırmış olduğu gözlenmiştir. Yaptırılan pnömokok aşıları tiplerine göre değerlendirildiğinde yaklaşık 2/3'ünün 13KPA, 1/3'ünün ise 23PPA olduğu belirlenmiştir.



Grafik 1. Cinsiyete göre *influenza* ve *pnömokok* aşısı yaptırma durumu (%)

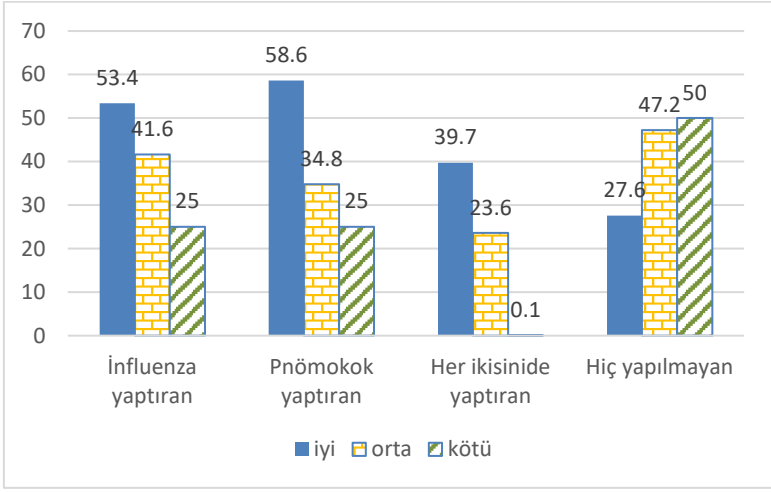
Hem influenza hem de pnömokok aşısını yaptıranlar sadece 44 kişidir (%29,1). Her iki aşıyı yaptırmamış hasta sayısı ise 60'dır(%39,7). Pnömokok aşısı yaptırma kadınlarda (%47,8) influenza aşısı yaptırma ise erkeklerde

(%46,1) hafifçe yüksek olmakla beraber aşılanma yüzdeleri cinsiyete göre anlamlı farklılık göstermemektedir(p>0.05), (Grafik 1).

Aşılanma yüzdeleri hastalığın ağırlığının derecesine göre değerlendirilmiştir. Pnömokok aşısı yaptırma B grubunda, İnfluenza aşısını yaptırma D grubunda, her iki aşıyı birden yaptırma B grubunda; iki aşıyı da yaptırmama A grubu hastalarda biraz daha yüksek bulunmakla beraber gruplar arasında anlamlı bir farklılık saptanmamıştır (Tablo 1).

Tablo 1. Hastaların ağırlığına göre aşılanma yüzdeleri

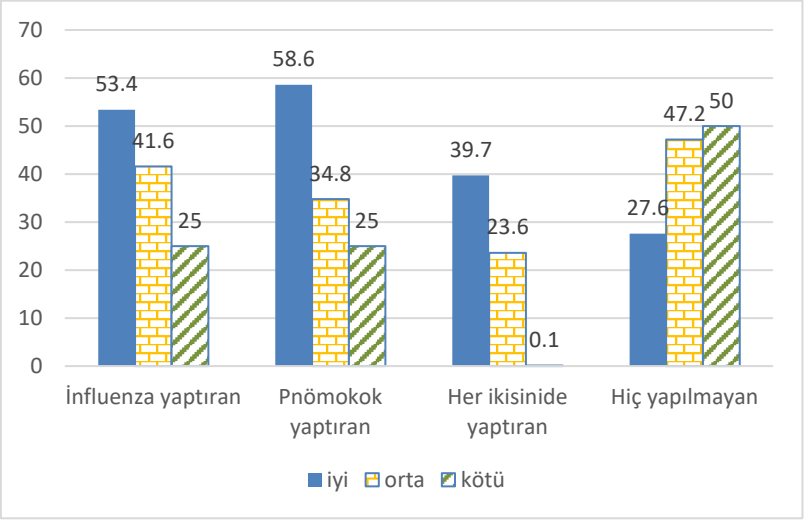
		Pnömokok		*İnfluenza*		*İnflu+Pnömo*		Aşısız	
		Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%
GOLD	A	12	32,4	11	29,7	7	18,9	21	56,8
	B	22	59,5	19	51,4	14	37,8	10	27,0
	C	8	38,1	10	47,6	6	28,6	9	42,9
	D	24	42,9	29	51,8	17	30,4	20	35,7
		p=0,115		p=0,161		p=0,259		p=0,260	



Grafik 2. Sosyo-ekonomik düzeye göre *influenza* ve *pnömokok* aşısı yaptırma durumu

Aşılanma durumu hastaların eğitim ve sosyoekonomik düzeylerine göre değerlendirilmiştir. İnfluenza aşısı yaptırma sosyoekonomik düzeye göre anlamlı bir farklılık göstermez iken; sosyoekonomik düzey yükseldikçe pnömokok aşısı yaptırma yüzdesinin anlamlı düzeyde artış gösterdiği saptanmıştır. Sosyoekonomik düzeyi "orta ve daha düşük" olan hastalarda pnömokok aşısı yaptıranlar %34,4 oranında iken, sosyoekonomik düzeyi "iyi" olan hastalarda bu oran %58,6'ya yükselmektedir(p<0,01), (Grafik 2).

Diğer bir deyişle "iyi" sosyoekonomik düzeye sahip hastalarda her iki aşıyı da yaptırmamış olanlar %27,6 iken; "orta ve altı" ekonomik grupta bu oran yaklaşık iki katına yükselmektedir(p<0,01).



Grafik 3. Eğitim düzeyine göre *influenza* ve *pnömokok* aşısı yaptırma durumu

Benzer bir durum eğitim düzeyinde gözlenmiştir. Pnömokok aşılanma oranı ortaokul ve altı düzeyinde %33,3, lise düzeyinde %48,5 yüksekokul düzeyinde ise %71,4'e yükselmektedir (p<0,01). İnfluenza aşılamasında da benzer bir durum gözlenmiştir. İnfluenza aşılanma oranı eğitim düzeyi ortaokul ve altı olanlarda %35,6, lise düzeyinde %60,6'ya, yüksekokul düzeyinde %60,7'ye yükselmektedir(p<0,01). Her iki aşıyı da yaptırmış olanların oranı ortaokul ve altı düzeyinde %20 iken, lise düzeyinde anlamlı bir artış ile %39,4'e üniversite mezunlarında ise %46,4'e yükselmektedir(p<0,05), (Grafik 3).

Yapılan bilgilendirme sonrası hastaların 3. aydaki izlemlerinde aşılanma oranı tekrar değerlendirilmiş ve 13 KOAH hastasının daha pnömokok aşısı yaptırdığı bilgisi alınmıştır. Böylece KOAH hastalarının aşılanma sıklığı %52,3 düzeyine yükselmiştir.

TARTIŞMA

KOAH'ta alevlenmeler solunum fonksiyonlarında azalma ve yaşam kalitesinde bozulmaya neden olmaktadır (Anzueto, 2010). Bakteriler; hava kirliliği, çevre sıcaklığı gibi faktörler ile birlikte alevlenmeleri başlatıp, şiddetini arttırabilir (Zwaans, 2014). Viral enfeksiyonlar ise daha çok hastane

yatışı yapılan, sıklıkla daha şiddetli ve uzun süren alevlenmelere neden olmaktadır (Wedzicha, 2015 & Varkey, 2008).

Yapılan çalışmalarda aşılama ile influenza insidansında %60, hastaneye yatış oranlarında ise %40 azalma sağlandığı bildirilmiştir (Anzueto,2010). Akut alevlenmede en sık saptanan virüsler; rinovirüs, respiratuar sinsityal virus ve influenza olarak bulunmuştur (Zwaans, 2014). Alevlenmenin birinci haftasında en sık izole edilen virus human rhino virüstür (George, 2014).

İnfluenza aşılaması, KOAH tanılı hastalarda hastaneye yatış gerektiren alt solunum yolu enfeksiyonu gibi ciddi hastalık gelişimini ve ölüm riskini azaltabilir (Perera, 2012). Çalışmamızda her iki aşıyı yaptıranların oranı %29,1'dir. Ülkemizde yapılan çalışmalarda KOAH hastalarının bir önceki yıl grip aşısı yaptırma oranı %33-%38, ömür boyu bir kez pnömokok aşısı yaptırma oranı %10-%15 arasında bildirilmiştir (Bülbül, 2010; Erer, 2013 & Özsu, 2011). Çalışma verilerimizde her iki aşı için oranlarımız %45 civarındadır ve önceki çalışmalara göre nispeten daha iyidir. KOAH hastalarını yarısından daha azının aşılandığı görülmektedir.

Hastaların aşılama düzeyine etkili faktörler arasında eğitim düzeyi bildirilmiştir (Erer, 2013). Bizim çalışmamızda da benzer olarak kişinin eğitim düzeyi yükseldikçe her iki aşıyı da yaptırmanın anlamlı düzeyde yükseldiği görülmektedir. Yine sosyoekonomik düzey yükseldikçe aşılanma oranının anlamlı düzeyde artış göstermektedir.

Ayrıca yapılan çalışmalarda aşılanmama nedeninin 'doktor tarafından öneride bulunulmaması' olarak saptanmıştır. Aşılanmanın öneminin hem hekimler hem de hastalar tarafından farkına varılması gerekmektedir (Aktürk, 2017).

Takip eden hekimin özellikle eğitim ve sosyoekonomik düzeyi düşük olan hasta gruplarına aşı konusunda bilgi ve bilinçlendirilmesi gerekmektedir. Bu çalışmada da KOAH hastalarının takiplerinde aşılama için verilen eğitim ile aşılama oranı %52,3'ye yükselmiştir. Hasta takiplerinde aşılama sorgulanmalı ve bu konuda hasta eğitimleri yapılmalıdır.

SONUÇ

KOAH hastalarında influenza ve pnömokok aşılanma düzeyleri yeterli değildir. Hasta takiplerinde aşılama mutlaka sorgulanmalı ve aşılanma oranlarının yükselmesi için aşı konusunda eğitimler verilmesi uygun olacaktır.

KAYNAKLAR

Aktürk ÜA, Dilektaşlı AG, Şengül A ve ark. (2017). Influenza and Pneumonia Vaccination Rates and Factors. Affecting Vaccination Among Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Balkan Med J, 34(3), 206-211.

Alfageme I, Vazquez R, Reyes N, et al. (2006). Clinical efficacy of anti-pneumococcal vaccination in patients with COPD. Thorax, 61, 189-95.

Anzueto A. (2010). Impact of exacerbations on COPD. Eur Respir Rev, 19(116), 113-8. doi: 10.1183/09059180.00002610.

Burge S, Wedzicha JA. (2003). COPD exacerbations: definitions and classifications. Eur Respir J, 41,46- 53.

Bülbül Y, Öztuna F, Gülsoy A, Özlü T. (2010). Doğu Karadeniz Bölgesinde Kronik Obstruktif Akciğer Hastalığı: Hastalık özellikleri ve influenza-pnömokok aşılanma sıklığı. Türkiye Klinikleri J Med Sci, 30, 24-9.

Campos-Outcalt D. (2014). Immunization update: the latest ACIP recommendations. J Fam Pract, 63, 137-40.

Christenson SA, Smith BM, Bafadhel M, Putcha N. (2022). Chronic obstructive pulmonary disease. Lancet, 399, 2227–42. doi: 10.1016/S0140-6736(22)00470-6

Çetinoğlu ED, Uzaslan E. (2017). Kronik Obstruktif Akciğer Hastalığında İnfluenza ve Pnömokokal Aşılama. Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi, 43(2), 85-89.

Diken ÖE. (2022) KOAH'ın Önlenmesi (Sigara Bırakma Ve Diğer Koruyucu Önlemler, Aşılar) (Ed, Gülistan Karadeniz, Esra Ertan Yazar, Mustafa Çörtük), Güncel Göğüs Hastalıkları Serisi Kitapları (53-60). Dünya Tıp Kitabevi.

Erer OF, Karadeniz G, Gazibaba D ve ark. (2013). Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığında Aşılanma; Gerçekten Yaptırtıyor Muyuz? İzmir Göğüs Hastanesi Dergisi, 27(1), 31-40.

GOLD 2023 Global Initiative for Chronic Lung Disease (GOLD). Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Diseases (2023Report). Accessed date: 17 Kasım 2023.

George SN, Garcha DS, Mackay et al. (2014). Human rhinovirus infection during naturally occurring COPD exacerbations. Eur Respir J, 44(1), 87-96. doi: 10.1183/09031936.00223113.

Halpin DMG, Criner GJ, Papi A et al. (2021). Global Initiative for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Lung

Disease. The 2020 GOLD Science Committee Report on COVID-19 and Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Am J Respir Crit Care Med, 203, 24–36. doi: 10.1164/rccm.202009-3533SO

Hua JL, Yang ZF, Cheng QJ, et al. (2024). Prevention of exacerbation in patients with moderate-to-very severe COPD with the intent to modulate respiratory microbiome: a pilot prospective, multi-center, randomized controlled trial. Front Med, 5(10), 1265544.

Institute for Health Metrics and Evaluation (IHME). (2019). GBD Compare Data Visualization. IHME, University of Washington. (23.09.2022): https://vizhub.healthdata.org/gbd-compare/

Karadeniz G, Kılınç O, Ölmez A ve ark. (2020). Erişkin kronik akciğer hastalıklarında pnömokok infeksiyonu ve aşı ile korunma. Tuberk Toraks, 68, 305-20.

Özsu S, Uçar E, Arslan Y ve ark. (2011). KOAH hastalarında influenza ve pnömokok aşılanma sıklığı. Solunum, 13(1), 21-5.

Papi A, Bellettato CM, Braccioni F et al. (2006). Infections and airway inflammation in chronic obstructive pulmonary disease severe exacerbations. Am J Respir Crit Care Med, 173,1114–21. doi: 10.1164/rccm.200506-859OC

Perera PN, Armstrong EP, Sherrill DL, Skrepnek GH. (2012). Acute exacerbations of COPD in the United States: inpatient burden and predictors of costs and mortality. COPD, 9,131–41. doi: 10.3109/15412555.2011.650239

Soriano JB, Polverino F, Cosio BG. (2018). What is early COPD and why is it important? Eur Respir J, 52, 1801448.

Varkey JB, Varkey B. (2008). Viral infections in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Curr Opin Pulm Med, ;14(2), 89-94. doi: 10.1097/MCP.0b013e3282f4a99f.

Wedzicha JA. (2015). Mechanisms of Chronic Obstructive Pulmonary Disease Exacerbations. Ann Am Thorac Soc, 12(2), 157-9. doi: 10.1513/AnnalsATS.201507-427AW

Woodhead M, Blasi F, Ewig S, et al. (2011). Joint Taskforce of the European Respiratory Society and European Society for Clinical Microbiology and Infectious Diseases. Guidelines for the management of adult lower respiratory tract infections--full version. Clin Microbiol Infect, 17(6), 1-59. doi: 10.1111/j.1469-0691.2011.03672.x

Zwaans WA, Mallia P, van Winden ME, Rohde GG. (2014). The relevance of respiratory viral infections in the exacerbations of chronic obstructive

pulmonary disease—a systematic review. J Clin Virol,61(2), 181-8. doi: 10.1016/j.jcv.2014.06.025.

ÜRİNER SİSTEM HASTALIKLARININ TEDAVİSİNDE GÜNCEL UYGULAMA VE YAKLAŞIMLAR

Berat DENİZ

- Kurum Bilgisi: S.B.Ü Van Eğitim Araştırma Hastahanesi, Üroloji, Van/TÜRKİYE
- ORCID: 0000-0002-2080-1038
- Mail: dr.beratdeniz@gmail.com

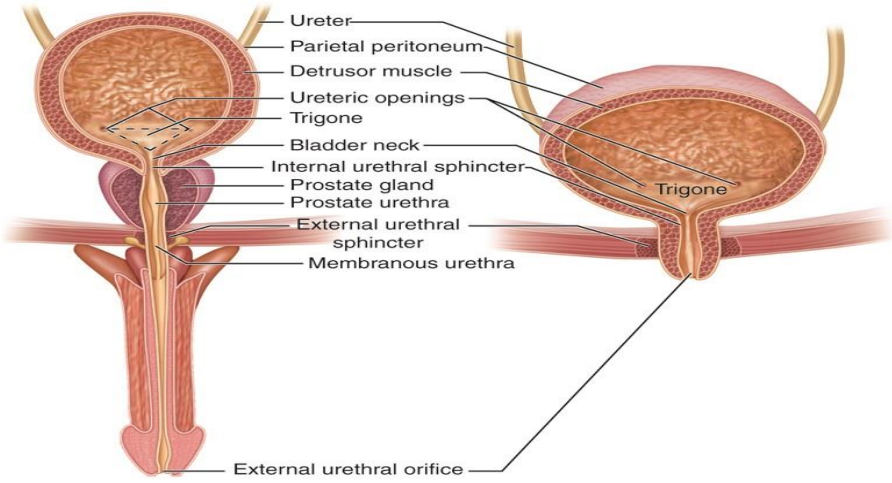
Üriner Sistem Anatomisi

Üriner sistem; renal arter vasıtasıyla böbreklere gelen kanın glomerüler aracılığıyla süzülüp idrar oluştuktan sonra external meatustan atılımına kadar olan doku ve organlar bütünüdür.

Üriner sistem içerisinde kanı böbrekler, burada oluşturulan idrarı mesaneye taşıyan üreterler, üreterler tarafından getirilen idrarı depolayan mesane ve mesanede biriken idrarı dışarı aktarmakla görevli üretra bulunur

Böbrekler, abdominal boşluğun arkasında ,vertebraların her iki yanında yer alan retroperitoneal yerleşimli bir çift organdır. Normal bir böbrek uzun aksta 10-12 cm büyüklüğünde, 5-7 cm eninde ve ortalama 3 cm kalınlıkta olup, yaklaşık ağırlıkları 150 gramdır (JK, 2012).

Üreterler, erişkin bir bireyin boy uzunluğu ile bağlantılı olup boyutu değişebilmekle beraber ortalama 22-30 cm uzunluğundadır (Mirilas, 2009) . Üreterler mesane tabanına posteriorundan ostium ureteris adı verilen açıklıklar ile bağlanırlar.



Şekil 1. Mesane ve Üretra anatomisi

Mesane, içi boş iken pelviste retroperitoneal alanda konumlanmış piramid yapısında idrar depolamakla ve uygun komut gelince bunu boşalmakla görevli çizgili kas yapısında olan bir organdır.Ortalama kapasitesi değikenlik göstermekle beraber 400-500 cc civarındadır (Sam,2010).Detrisör adı verilen kas tabakası mesanenin ana unsurudur.Mesane, hem sempatik hem de parasempatik sinirlerden sinyal alır. Sempatik lifler, T11-12 ve L1-2 sinirlerinden kaynaklanırken, parasempatik sinirler S2-4 segmentlerinden

çıkar. Sempatik lifler ağrı, dokunma ve ısı hissini taşırken, parasempatik lifler muskularis propria'daki kas lifleriyle ilişkilidir ve dolgunluk hissini ileten gerilme hissini taşırlar. (Reuter, 1997). Mesane inferiorunda erkeklerde prostat bezi, kadınlarda üretra ile birleşir ve bu iki yapı arasındaki açıklık ostium urethra internum olarak adlandırılır.Ostium uretra internumun çevresinde m. shincter urethra internum (m. sphincter vesica) denilen özel bir kas tabakası bulunur.Bu kas grubu üzerinde bilinçli bir kontrol mümkün olmayıp otonom sisteme ile işlev görmektedir (Şekil 1).

Prostat,tabanı mesane komşuluğuna apexi ise urogenital diyaframa oturmuş , posterior üretrayı dıştan çevreleyen erkeklere özel bir salgı bezidir.Ejekülat hacminin büyük kısmı prostatik sıvıdan oluşmaktadır.Asıl işlevi spermlerin canlılığının devamı için uygun ortamın sağlanmasıdır.

Üretra, mesanede depolanan idrarın dışarıya atılmasında köprü vazifesi görür. Buna ek olarak erkeklerde verimontanuma dökülen ejekülatın transportundanda sorumludur. Bu haliyle erkelerde hem üriner hem de genital bir yol işlevi görür.Erkekte 15-20 cm, kadında 3-5 cm. uzunluktadır (Hutch, 1972). Kadın üretrası pelvik, membranöz ve perineal olarak 3 bölüme ayrılırken;erkek üretrası temel olarak anterior ve posterior üretra olarak iki bölüme ayrılır. Posterior üretra prostatik üretra ve membranöz üretra olarak ikiye, anterior üretra ise bulbar üretra, penil üretra ve glansmeatal üretra olarak üçe ayrılır (Sam, 2010).

Üriner inkontinans

Üriner inkontinans Uluslararası Kontinans Derneği(İnternational Continence Society-ICS) tarafından son yapılan tanımlamaya göre; hastanın hayat kalitesini olumsuz etkileyen,sosyal ve hijyenik sorunlara yol açabilen istemsiz idrar kaçırması olarak tanımlanmaktadır.Yaş ilerledikçe prevalansı artmakla beraber, kadınlarda görülme sıklığı 20-49 yaş grubunda %6-%20 iken, 50 yaş üzerinde ise %20-%40 oranlarında bildirilmektedir. Erkeklerdeki üriner inkontinans prevalansı ise ortalama %17 olarak saptanmıştır.80 yaş üstünde ülkemizde kadın/erkek görülme sıklığı 1/1 olarak saptanmıştır. Kadınlarda ileri yaş, vajinal doğum, çoklu doğum, zor doğum, obezite, radyoterapi , ekzojen hormon kullanımı,kognigtif bozukluklar, postmenapozal dönem, genetik yatkınlık, pelvik taban kas gücünde azalma ve sigara kullanımı olası risk faktörlerindendir. Erkeklerde ise üriner sistem enfeksiyonları, diyabet , ilerlemiş yaş, radyoterapi, geçirilmiş prostat operasyonları ,kognigtif bozukluklar, diyabetes mellitus risk faktörlerindendir.

Üriner inkontinans temel olarak 5 alt grupta incelenir. Bunlar; sıkışma (urge), stres,miks inkontinans(urge ve stres karışık), taşma inkontinans ve fonksiyonel inkontinanstır (Tablo 1).

Urge inkontinans

Mesane detrisör kasının hiperaktivitesinden kaynaklanan küçük dolumlarda bile ertelenemeyen miksiyon ihiyacı (urgency) ve akabinde meydana gelen miktardan bağımsız kaçırmayı tarif eder. Urge inkontinans, aşırı aktif mesane sendromunun (AAM) içinde bir komponent olarak değerlendirilme eğilmi olduğu için bizde eşlik eden diğer semptomlara da daha bütüncül yaklaşmak için bu sendrom içine anlatacağız

Aşırı Aktif Mesane Sendromu

ICS, altta yatan herhangibir patoloji ve enfeksiyon olmaksızın sık idrara çıkma ve noktürinin eşlik ettiği, beraberinde idrar kaçırmanın da olabileceği sıkışma hissi ile karakterli bir rahatsızlık olarak tanımlanmış (Haylen, 2010). Tanı anamnez ile konulup işeme günükleri, ped testi ve ürodinamik çalışmalarla desteklenebilinir ancak kesin tanı için şart değildir.

Tablo 1. Üriner İnkontinans Sınıflaması

Altta yatan bozukluk	**Semptomatik sınıflama**	**En sık ürodinamikler**	**Olası etiyolojiler**
Depolama	**Sıkışma(urge)**	Detrüsör hiperaktivitesi	İnhibe edilemeyen kontraksiyonlar; -lokal irritasyon (sistit, taş,tümör) -SSS nedenleri
	Stres	Sfinkter inkompedansı	Üretral hipermobilite; -sfinkter hasarı (travma,cerrahi,radyasyon)
Boşaltım	**Taşma(overflow)**	Çıkım obstrüksiyonu	-Fiziksel (BPH,tümör,striktür) -Nörolojik -İlaçlar
	Taşma(oveflow)	Detrüsör hipoaktivitesi	Nörojenik mesane (DM,alkolizm,disk hastalıkları
	Fonksiyonel	Normal	İmmobilite ve bilişsel bozukluklar

Aşırı Aktif Mesanede Sendromunda Tedavi

Uzun yıllardır öncelikle farmakolojik olmayan tedavi tekniklerinin kullanılması gelenek haline gelmiştir.Yanıt alınamayan durumlarda farmakolojik ve cerrahi tedavilere başvurulabilinir.

Hayat tarzı değişiklikleri

Kafein alımı

On dört girişimsel ve on iki gözlemsel çalışmanın incelendiği bir derlemede, kafein tüketiminin azaltılmasının urgency semptomlarını azaltabileceğini bildirmiştir, ancak kanıtların kesinliği düşük ve çalışma popülasyonlarında belirgin heterojenlik çalışmanın zayıf noktalarıydı (Le Berre, 2020).

Sıvı alımı

AAM sendrımunda sıvı kısıtlaması yaygın olarak kullanılmaktadır. Ancak bu konu hakkında güçlü kanıt ve öneri bulunmamaktadır.Hatta yapılan bir randomize kontrollü çalışmada sadece antikolinerjik kullanımıyla kişiselleştirilmiş sıvı kısıtlaması karşılaştırılması arasında anlamlı fark bulunamamıştır (Zimmern, 2010).

Kilo verme

Epidemiyolojik çalışmalarda, fazla kilolu veya obez olmanın alt üriner sistem semptomları için bir risk faktörü olarak tanımlandığı belirlenmiştir (Hunskaar, 2008). Vücut kitle indeksi ile hem urgency üriner inkontinans (UÜİ) hem de stres üriner inkontinans(SÜİ) prevalansının orantılı olarak arttığına dair kanıtlar bulunmaktadır (Chen, 2009). Ancak bu ilişki SÜİ de UÜİ ye göre daha belirgindir.Ancak obezite ve AAM arasında kesin bir ilişki saptanamamıştır.

Sigara

Sigara ile UÜİ arasında zayıf bir bağlantı gösterilmiştir (Imamura, 2010).

Davranışsal ve Fiziksel terapiler

Davranışsal ve fiziksel terapiler genellikle yaşam tarzı değişiklikleri ve hasta eğitimi içeren bir bakım paketinin bir parçası olarak kullanılır.

Zamanlı işeme

Önceden belirlenmiş zaman aralıklarında idrara gitme davranışını tanımlar. Bunla ile ilgili bir derlemede kognitif bozukluğu olan yetişkinlerde standart bakımla karşılaştırıldığında idrar tutma konusunda tutarlı bir iyiye gidiş bulamadı (Ostaszkiewicz, 2004).

Mesane Egzersizi

Gittikçe artan intervallerde idrara gidişleri programanlanarak urgency, kaçırmaları azaltıp mesane kapasitesi arttırırma hedefleriyle hastaya kaybedilen güveni geri kazandırmaya çalışılır.Mesane egzersizlerine ilişkin kesin kanıta dayalı öneri düzeyi güçlü kanıtlar bulunamamıştır.

Pelvik Taban Egzersizleri

Pelvik taban egzersizleri (PTE), detrisör kasılmasının, urgencynin ve inkontinansın azalmasına yol açabilir (Shafik, 2003). Düzenli olarak bu egzersizleri yapmak detrisör aktivitesinin daha etkili inhibe edilmesi, pelvik taban morfolojisi üzerinde pozitif değişikliğe neden olması ve proximal üretranın stabilizsyonu gibi olumlu etkileri olabilir.

Elektriksel Stimülason

Elektriksel uyarımın (ES) uygulama yöntemleri oldukça çeşitlidir. Pelvik taban kaslarının elektriksel uyarımı, başka türlerdeki koruyucu tedavilerle birlikte de kullanılabilir;buna örnek olarak biyofeedback'li veya biyofeedback'siz PTE gösterilebilinir.Bu tedavideki hedefler pelvik taban kaslarının hasta tarafından tanınması ve detrisör inhibisyonuna yardımcı olmaktır.

Farklı elektriksel uyarım tekniklerinin etkilerini incelendiği 9 farklı çalışmanın katıldığı derlemede; üç denemenin birleştirilmiş analizi, idrar sıklığı, gece idrara kalkma ve yaşam kalitesi puanları açısından intravajinal uyarım ile transkutanöz posterior tibial sinir uyarımı (T-PTSS) arasında fark olmadığını gösterdi. Aynı incelemede, T-PTSS'in posterior tibial sinir uyarımı (PTSS) ile karşılaştırıldığı iki çalışmanın birleştirilmiş sonuçları, urgency, pollaküri ve yaşam kalitesi puanları arasında fark olmadığı gösterildi (Zomkowski, 2022).

Posterior Tibial Sinir Stimülasyonu

Bu tedavi yönteminde S2-S4 sinir kökleri aracılığıyla sakral mesane kontrol merkezine elektriksel uyarılar iletilmesi hedeflenmektedir. Ayak

bileğinin medialinin hemen üst kısmına bir iğne yerleştirlmek suretiyle yapılır.İğnesiz cilt elektrotlarıyla yapılan transkutanöz şeklide mevcuttur. Uygun tedavi takvimi net olarak belirtilmemiş klinisyenlerin uygun gördüğü programa göre takvimi şekillendirlmesi hala pratikte olan uygulamadır (Peyronnet, 2022).

Sadece kadınlar üzerene yapılan 5 farklı çalışmada 408 hastanın dahil olduğu bir derlemede PTSS ile antikolinerjikler karşılaştırlmış ve PTSS nin antikolinejiklerden daha etkili olduğu görülmüştür (Hunskaar, 2008). Sadece PTSS yapılan hastalar ile PTSS ve antikolinejiklerin kombine edildiği sistematik bir derlemede kombine tedavinin daha etkili olduğu görülmüştür (Hunskaar, 2008).

Perkütan Posterior Tibial Sinir Stimülasyonu

Plasebo ve tolterodini perkütan posterior tibial sinir stimülasyonu(p-PTSS) ile 12 haftalık 2 ayrı sekansta karşılaştıran bir çalışmada p-PTSS ile tolterrodinin benzer etkileri ortaya konulmıştır (Peters, 2013).

Transdermal Posterior Tibial Sinir Stimülasyonu

p-TSS ye göre non invaziv olması t-TSS nin önemli bir avantajı olarak görülmekle beraber, T-PTNS ile plasebo tedavisi ve egzersiz karşılaştırıldığında meta-analizde T-PTNS ile ilişkilendirilen toplam Uluslararası İdrar Kaçırma Modüler Anketi (ICIQ) idrar Kaçırma Kısa Formu (ICIQ-UI-SF) puanında ortalama azalma -3.79 puan olarak bulundu (Booth, 2018).

Akupunktur

Randomize kontrollü 10 çalışmayı ele alan bir meta-analizin sistematik derlemesinde,794 hastayı (590 kadın) içeren, akupunkturun plasebo tedaviye kıyasla AAM semptomlarını azaltmada etkisi olabileceğini bildirdi (Zhao, 2018).

Farmakolojik tedaviler

Hayat tarzı değişikliklerden ve konservatif tedavilerden yeterli sonuç alınamaz ise AUA/SUFU AAM 2019 Kılavuzu'na göre, oral yada transdermal antikolinerjikler ve beta-3 adrenoreseptör agonistleri standart tedavi olarak önerilmelidir (B derecesi kanıt düzeyi).

Anti-Kolinerjik Ajanlar

İnsan detrisör kasında muskarinik reseptörlerin dağılımı M2 (%70-80) ve M3 (%20-30) olarak saptanmıştır. Antikolinerjik ajanlar bu reseptörlere bağlanarak etki gösterirler. Propiverin diğerlerinden farklı olarak hem antimuskarinik hemde kalsiyum kanal blokeridir.

Antimuskarinik olarak tolterodin, solifenasin, trospium, oksibutinin, fesoterodin, darifenasin veya propiverin önerilebilir. Bu gruptaki tüm ilaçların AAM de plaseboya üstünlüğü gösterilmiştir.Ancak etkinlik anlamında birbirlerine karşı anlamlı üstünlük gösterilmemiştir (McDonagh).

Güncel kullanımda transdermal formu olan tek antikolinerjik oksibutin olarak bulunmaktadır.

Daha önceleri seçilen moleküle bağlı olarak günde 2 ile 4 kez kullanılması gereken bu ilaçlar, yeni gelişmelerle uzun etkili formlarının çıkmasıyla günde tek doz kullanıma uygun hale gelmişlerdir.Bu da hasta uyumunu olumlu yönde etkilemiştir.

Uzun salınımlı formların diğer bir avantajıda; ağız kuruluğu ve kabızlık gibi istenmeyen yan etkilerin kısa etkili formlara nazaran belirgin olarak daha az görülmesidir.

Anti-kolinerjik ilaçlar olası yan etkileri açısından incelendiğinde ağız kuruluğu, kabızlık, idrar retansiyonu, dispepsi, görme bulanıklığı, göz kuruması, kognitif bozukluklar öne çıkmaktadır.ilaçlar arasında tercih yaparken olası yan etki profilleri açısından değerlendirmek hastanın tedaviye teşfik edilebilmesi için önemlidir.

En sık yan etki olarak gözüken ağız kuruluğunda doz azaltılması, farklı moleküle geçiş yada transdermal oksibutine geçiş AUA (American Urological Association)/SUFU (Society of Urodynamics, Female Pelvic Medicine & Urogenital Reconstruction) AAM 2019 Kılavuzu'nda önerilmektedir.

Kognigtif bozukluğu olanlar,gastrik deşarjı yavaş olanlar ve dar açılı glokomda ilgili branş konsültanına danışılarak kullanılmalıdır.

Antikolinejik ilaçların etkinliğini değerlendirmek için 1 aylık periot sonrası poliklink muayenesine çağırılmalıdır.İlaca cevap alınıyorsa devam edilmeli, cevapsızlık durumunda ise molekül dozu arttırılması, yeni moleküle geçilmesi veya beta-3 agonistle kombinasyonları gibi seçenekler denenebilinir.

Beta-3 Adrenoreseptör Agonisti Ajanlar

Mirabegron bu grubun ilk üyesidir(2013 ten beri) ve ülkemizdeki tek beta-3 reseptör agonisti molekülü konumundadır.Bu sebeple başlık mirabegron üzerinden giderek anlatılacaktır. Bu grubun diğer üyesi Virabegrondur.

Beta-3 adrenoreseptörü, tüm vücutta en yoğun olarak mesane düz adalesinde bulunur. Mirabegron, bu reseptörü uyararak gevşeme halinin devamını sağlar.Antimuskariniklerden tamamen farklı bir etki mekanizmasına sahiptir ve işeme döngüsünün boşaltma dönemine olumsuz etkisi yoktur. Mirabegron istenmeyen etkileri artırmadan, idrar kaçırma ve sıkışma atakları ile günlük işeme sayılarında plaseboya nazaran anlamlı azalmalar sağlamaktadır.

Ağız kuruluğuna sebep olma açısından bakıldığında, AUA/SUFU AAM 2019 Kılavuzu'nda mirabegron ile diğer tüm antimuskarinikler karşılaştırılmış ve mirabegron ağız kuruluğuna daha az yol açtığı saptanmıştır. Sjögren gibi bazı hastalıklarda budurm mirabegronu ilk tercih yapmaktadır. Konstipasyon yan etkisinin ise bazı antimuskariniklere kıyasla daha az görüldüğü belirtilmektedir.

Yapılan bir derlemede 12 haftalık sonuçlara bakılınca sadece mirabegron kullanımının, sadece antikolinerjik kullanımına üstünlüğü görülmemiştir. Ancak 1 yıllık kullanım sonrası değerlendirmede istatistiksel olarak mirabegron lehine AAM semptomlarında azalma bildirilmiştir (Athanasiou, 2020).

Kontrol edilemeyen ve 180/100 mmHg üstünde seyreden hipertansiyonu olanlarda mirabegronun kullanılmaması gerektiği vurgulanmaktadır.

Östrojen

EAU 2023 non nörojenik kadın alt üriner sistem semptomlarıyönetimi klavuzunda vajinal östrojen tedavisi, AAM sendromunuda içeren menapoz ile ilişkili genitoüriner sendromda (MGUS) ilişkilendirilen semptomları iyileştirebilir kanıt düzeyi 1a ve öneri düzeyi zayıf olarak belirmektedir.

Stres üriner inkontinans

Fiziksel aktiviteler, valsalva yaratıcı etkilerle (öksürük veya hapşırma gibi) istemsiz hareketlerde idrarın kaçırılmasıdır. Abdominal basınç, üretra direncini geçtiği zaman miktardan bağımsız ansızın bir kaçırma olur. Multipar

post-menopozal dönemdeki kadınlarda anterior vajinal desteğin kaybolmasına ve pelvik dokularda zayıflamaya bağlı olarak ortaya çıkar. Zor doğum öyküsü riski arttırır.Yaklaşık her 5-6 kadından 1'inde görülmektedir.

SUI için iki birbirini destekleyen mekanizma tanımlanmıştır. Bunlardan ilki; mesane boynu ve üretranın destek kaybından kaynaklanan üretral hipermobilitedir.Diğeri ise üriner sfinkterin zayıflamasına neden olan yaşlanma, travma, geçirilmiş pelvik veya üro-jinekolojik cerrahiler nedeni ile idrar sfinkterinin kendi zayıflığı (içsel sfinkter eksikliği),pelvik alanı içine alan radyoterapi, nörolojik durumlardır.

Ped testi, işeme günlüğü, Bonney ve Marshall testleri, stres testi, Q-tip testi, boya tesleri, ürodinami ve idrar analizleri tanı için kullanılan testlerdir

Stres inkontinansta tedavi

Hayat tarzı değişiklikleri ve davranış tedavileri ilk seçenek olarak karşımıza çıkmaktadır. Biyofeedback uygulaması EAU klavuzlarında tedaviye yardımcı olarak kuvvetli öneri düzeyi ile sunulmaktadır (Lucas, 2013).

Farmakolojik ajanların farklı kullanımı söz konusu olsada onaylanmış tek farmakolijik ajan seratonin (5-HT) ve noradrenalinin presinaptik geri alınımını inhibe eden duloksetindir. Duloksetinin yan etkileri arasında mental sağlık sorunları ve intihar düşünceleri bulunmaktadır. Bazı çalışmalar ilacın advers etkilerinin yarardan fazla olabileceğini söylüyor (Maund, 2017).

Cerrahi tedaviler ilk seçenek tedavilere ve farmakoljik ajanlara yanıtsız hastalarda tercih edilen yüz güldürücü sonuçları olan opsiyonlardır. Retropubik yaklaşımlı cerrahiler, sling operasyonları ve orta üretra askıları günümüzde uygulanan prosedürlerdir.

Kronik Pelvik Ağrı

Ürolojik kronik pelvik ağrı sendromu; oldukça yaygın iki kronik ürolojik ağrı bozukluğunu kapsar: interstisyel sistit/mesane ağrısı sendromu erkeklerde ve kadınlarda ve kronik prostatit/kronik pelvik ağrı sendromunda erkeklerde ile karakterize, zayıflatıcı bir mesane bozukluğudur . Erkek hastalar perine, penis, testisler veya suprapubik bölgede ağrı bildirirler ve bu ağrı sıklıkla öğürme sırasında kötüleşir. Semptomların sunumu hastalar arasında oldukça değişken olabilir ve bu durum, bazıları birbiriyle ilişkili olabilecek birden fazla etiyolojinin öne sürülmesine yol açmıştır (Clemens, 2007).

Kadınlarda kronik pelvik ağrı (CPP), en az altı ay süren döngüsel veya döngüsel olmayan ağrı olarak tanımlanabilir. Dismenore, disparoni, dizüri ve diskezi ağrıyla ilişkili birkaç olası semptomdur. Dünya çapında kadınların %24'e kadarı kronik pelvik ağrıdan muzdariptir (Latthe, 2006).

Hastaları değerlendirirken ve tedavi ederken, yan dal uzmanları sıklıkla multidisipliner eğitimden ve gerekli çeşitli nedenlere ilişkin bilgiden yoksundur. Bu nedenle, bir hasta tedaviye başvurmadan önce birden fazla doktora gitmiş, birçok testten geçmiş ve bazen de fazla rahatlık yaşamadan ameliyat olmuş olabilir. Kadınların teşhis ve uygun bakım alması için uzun süre beklemek pratik sorunlardan biridir (Viganò, 2004).

Pelvik İnflamatuar Hastalık

Pelvik inflamatuar hastalık (PID) olarak bilinen üst genital sistem enfeksiyonlarından biri, en çok genç kadınlarda ve cinsel açıdan aktif olanlarda görülür. Neisseria gonorrhoeae ve Chlamydia trachomatis popüler nedensel organizmalardır. Tedavi edilmezse pelvik inflamatuar hastalık karın içi enfeksiyona, kısırlığa, ektopik gebeliklere ve kronik pelvik ağrıya neden olabilir (Curry, 2019).Yirmi beş yaşından küçük olmak, yeni veya birden fazla cinsel partner, korunmasız cinsel aktivitede bulunmak, semptomlar yaşayan bir partnerle cinsel aktivitede bulunmak, ilk cinsel ilişkide genç yaşta olmak (on beş yaş altı) veya daha önceden herhangi bir cinsel ilişki öyküsü CYBE veya PID, PID için risk faktörlerinden bazılarıdır (Simms, 2006).

Semptomların geniş çeşitliliği ve ciddiyeti nedeniyle PID sıklıkla yetersiz teşhis edilir. Hastalar asemptomatik olabilir. Tubal faktör infertilitesi olan birçok kadında daha önceden tanı olmamasına rağmen histolojik PID kanıtı mevcuttur (Brunham, 2015).

Semptomlar, cinsel ilişki, anormal rahim kanaması, idrar sıklığında artış, dizüri veya anormal vajinal akıntı ile kötüleşen hafif iki taraflı alt karın ağrısı ile hafif olabilir. Ateş de ortaya çıkabilir ancak baskın semptom değildir. Hareket ve nefes almayla daha da kötüleşen sağ üst kadran ağrısı, perihepatit (örn. Fitz-Hugh-Curtis sendromu) gibi karaciğer kapsülünün iltihaplanması ve yapışıklıklarından kaynaklanır.

Tedavinin başvurudan iki ila üç gün geciktirilmesi, kısırlık ve dış gebelik riskini neredeyse üç kat artırır. Antibiyotik seçimi ayakta tedavi ve yatarak tedavi ihtiyacına dayanmaktadır. Ayakta tedavi gören hafif ila orta dereceli PID'li kadınlarda gebelik oranları, gebelik süresi, PID nüksü, kronik pelvik ağrı veya ektopik gebelik açısından herhangi bir farklılık

bulunmamıştır (Ness, 2006). Hafif ila orta dereceli hastalık, önerilen sefalosporinin tek bir intramüsküler enjeksiyonu ve ardından 14 gün boyunca oral doksisiklin ile ayakta tedavi ortamında tedavi edilebilir. Ek olarak, bakteriyel vajinoz, trikomoniyaz veya yeni uterus enstrümantasyonu durumlarında 14 gün boyunca metronidazol önerilir. Hamile veya ağır hasta olan, ayaktan tedavinin başarısız olduğu, tubo-ovaryan apsesi olan veya cerrahi acil durumlar dışlanamayan hastaların parenteral antibiyotik tedavisi için hastaneye yatırılması önerilir.

İnterstisyel sistit

İnterstisyel sistit mesane basıncına, mesane ağrısına ve bazen de pelvik ağrıya neden olan kronik bir durumdur. Ağrı hafif rahatsızlıktan şiddetli ağrıya kadar değişir. Bu durum ağrılı mesane sendromu olarak bilinen bir hastalık yelpazesinin bir parçasıdır. İnterstisyel sistit ,suprapubik bölgeye lokalize olabilen ve sıklıkla idrara çıkma artışı ve tekrarlayan idrara çıkma dürtüsünün eşlik ettiği ağrı ile karakterizedir. İ etiyolojisine ilişkin çok sayıda teori olmasına rağmen, en yaygın kabul gören nedenin çok faktörlü olduğudur. Mesane epitel hasarı enfeksiyon, inflamasyon, pelvik cerrahi, doğum veya ürolojik enstrümantasyon sonrasında meydana gelir (van de Merwe, 2000).

Tekrarlayan sistit tanısı için tipik olarak önceki 12 ayda üç idrar yolu enfeksiyonu veya önceki altı ayda iki olay gerekir. Tekrarlayan İYE'ler, her zaman olmasa da tipik olarak daha önceki bir enfeksiyonun klinik olarak temizlenmesinden sonra ortaya çıkan semptomatik İYE'lerdir. Tedavi bazen antimikrobiyal duyarlılık testi sonuçları çıkana kadar ertelenebilir. Böylece en dar spektrumlu antimikrobiyal ajan hemen reçete edilebiliyor. Çoğu zaman ampirik antibiyotik tedavisi gerekir. Bu nedenle tedavi, klinik kriterlere uyarlanmış bir antibiyotik direnci risk düzeyine göre birçok potansiyel nedensel ajanı kapsamalıdır (Christiaens, 2002).

KAYNAKLAR

Anderson J.K. CJA. Surgical Anatomy of the Retroperitoneum, Adrenals, Kidneys, and Ureters. Campbell-Walsh's Urology, 10th ed. 2012.

Athanasiou, S., Pitsouni, E., Grigoriadis, T., Zacharakis, D., Salvatore, S., & Serati, M. (2020). Mirabegron in female patients with overactive bladder syndrome: what's new? A systematic review and meta-analysis. European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology, 251, 73-82.

Booth, J., Connelly, L., Dickson, S., Duncan, F., & Lawrence, M. (2018). The effectiveness of transcutaneous tibial nerve stimulation (TTNS) for adults with overactive bladder syndrome: a systematic review. Neurourology and urodynamics, 37(2), 528-541.

Boyarsky, S. (1972). Anatomy and Physiology of the Bladder, Trigone, and Urethra. JAMA, 221(13), 1522-1522.

Brunham, R. C., Gottlieb, S. L., & Paavonen, J. (2015). Pelvic inflammatory disease. New England Journal of Medicine, 372(21), 2039-2048.

Christiaens, T. C., De Meyere, M., Verschraegen, G., Peersman, W., Heytens, S., & De Maeseneer, J. M. (2002). Randomised controlled trial of nitrofurantoin versus placebo in the treatment of uncomplicated urinary tract infection in adult women. The British journal of general practice : the journal of the Royal College of General Practitioners, 52(482), 729–734.

Chen, C. C. G., Gatmaitan, P., Koepp, S., Barber, M. D., Chand, B., Schauer, P. R., & Brethauer, S. A. (2009). Obesity is associated with increased prevalence and severity of pelvic floor disorders in women considering bariatric surgery. Surgery for Obesity and Related Diseases, 5(4), 411-415.

Clemens, J. Q., Markossian, T. W., Meenan, R. T., Rosetti, M. C. K., & Calhoun, E. A. (2007). Overlap of voiding symptoms, storage symptoms and pain in men and women. The Journal of urology, 178(4), 1354-1358.

Curry, A., Williams, T., & Penny, M. L. (2019). Pelvic inflammatory disease: diagnosis, management, and prevention. American family phy

Haylen, B. T., De Ridder, D., Freeman, R. M., Swift, S. E., Berghmans, B., Lee, J., ... & Schaer, G. N. (2010). An International Urogynecological Association (IUGA)/International Continence Society (ICS) joint report on the terminology for female pelvic floor dysfunction. Neurourology and Urodynamics: Official Journal of the International Continence Society, 29(1), 4-20.

Hunskaar, S. (2008). A systematic review of overweight and obesity as risk factors and targets for clinical intervention for urinary incontinence in women. Neurourology and Urodynamics: Official Journal of the International Continence Society, 27(8), 749-757.

https://anatomytool.org/content/cenveo-drawing-male-and-female-urinary-tract-english-labels. [Çevrimiçi] "Cenveo - Drawing Male and female urinary tract - English labels" by Cenveo, license: CC BY

Imamura, M., Abrams, P., Bain, C., Buckley, B., Cardozo, L., Cody, J., ... & Vale, L. (2010). Systematic review and economic modelling of the effectiveness and cost-effectiveness of non-surgical treatments for women with stress urinary incontinence. Health Technology Assessment.

Latthe, P., Latthe, M., Say, L., Gülmezoglu, M., & Khan, K. S. (2006). WHO systematic review of prevalence of chronic pelvic pain: a neglected reproductive health morbidity. BMC public health, 6, 1-7.

Le Berre, M., Presse, N., Morin, M., Larouche, M., Campeau, L., Hu, Y. X., ... & Dumoulin, C. (2020). What do we really know about the role of caffeine on urinary tract symptoms? A scoping review on caffeine consumption and lower urinary tract symptoms in adults. Neurourology and Urodynamics, 39(5), 1217-1233.

Lucas, M. G., Bosch, R. J. L., Burkhard, F. C., Cruz, F., Madden, T. B., Nambiar, A. K., ... & Pickard, R. S. (2013). European Association of Urology guidelines on assessment and nonsurgical management of urinary incontinence. Actas Urológicas Españolas (English Edition), 37(4), 199-213.

Maund, E., Guski, L. S., & Gøtzsche, P. C. (2017). Considering benefits and harms of duloxetine for treatment of stress urinary incontinence: a meta-analysis of clinical study reports. Cmaj, 189(5), E194-E203.

McDonagh, M. S., Selover, D., Santa, J., & Thakurta, S. (2009). Drug class review: agents for overactive bladder: final report update 4 [Internet].

Mirilas, P., & Skandalakis, J. E. (2009). Surgical anatomy of the retroperitoneal spaces–part I: embryogenesis and anatomy. The American Surgeon, 75(11), 1091-1097.

Ness, R. B., Trautmann, G., Richter, H. E., Randall, H., Peipert, J. F., Nelson, D. B., Schubeck, D., McNeeley, S. G., Trout, W., Bass, D. C., & Soper, D. E. (2005). Effectiveness of treatment strategies of some women with pelvic inflammatory disease: a randomized trial. Obstetrics and gynecology, 106(3), 573–580.

Ostaszkiewicz, J., Chestney, T., & Roe, B. (2004). Habit retraining for the management of urinary incontinence in adults. Cochrane Database of Systematic Reviews, (2).

Peyronnet, B., Lapitan, M. C., Tzelves, L., O'Connor, E., Riogh, A. N. A., Manso, M., ... & Harding, C. (2022). Benefits and harms of conservative, pharmacological, and surgical management options for women with bladder outlet obstruction: A systematic review from the European Association of Urology non-neurogenic female LUTS guidelines panel. European Urology Focus, 8(5), 1340-1361.

Peters, K. M., Carrico, D. J., Wooldridge, L. S., Miller, C. J., & MacDiarmid, S. A. (2013). Percutaneous tibial nerve stimulation for the long-term treatment of overactive bladder: 3-year results of the STEP study. The Journal of urology, 189(6), 2194-2201.

Sam D. Graham TEK. Anatomy of The Bladder. Glenn's Urologic Surgery, Seventh Edition. 2010:85-91.

Sam D. Graham TEK. Anatomy of The Urethra. Glenn's Urologic Surgery, 2010:95-98

Sam D. Graham TEK. Anatomy of The Urethra. Glenn's Urologic Surgery, Seventh Edition. 2010:211-4.

Shafik, A., & Shafik, I. A. (2003). Overactive bladder inhibition in response to pelvic floor muscle exercises. World journal of urology, 20, 374-377.

Simms, I., Stephenson, J. M., Mallinson, H., Peeling, R. W., Thomas, K., Gokhale, R., ... & Hernon, M. (2006). Risk factors associated with pelvic inflammatory disease. Sexually transmitted infections, 82(6), 452-457.

Van De Merwe, J. P., & Arendsen, H. J. (2000). Interstitial cystitis: a review of immunological aspects of the aetiology and pathogenesis, with a hypothesis. BJU international, 85(8), 995–999.

VE R. Urinary Bladder, Ureter, and Renal Pelvis In: Stacey E.M., ed. Histology for Pathologists. 3th ed.Lippincott Williams &Wilkins. 2007:909-21.

Viganò, P., Parazzini, F., Somigliana, E., & Vercellini, P. (2004). Endometriosis: epidemiology and aetiological factors. Best practice & research Clinical obstetrics & gynaecology, 18(2), 177-200.

Zimmern, P., Litman, H. J., Mueller, E., Norton, P., & Goode, P. (2010). Effect of fluid management on fluid intake and urge incontinence in a trial for overactive bladder in women. BJU international, 105(12), 1680-1685.

Zhao, Y., Zhou, J., Mo, Q., Wang, Y., Yu, J., & Liu, Z. (2018). Acupuncture for adults with overactive bladder: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Medicine, 97(8), e9838.

Zomkowski, K., Kammers, I., Back, B. B. H., Moreira, G. M., Sonza, A., Sacomori, C., & Sperandio, F. F. (2022). The effectiveness of different electrical nerve stimulation protocols for treating adults with non-neurogenic overactive bladder: a systematic review and meta-analysis. International urogynecology journal, 33(5), 1045-1058.

İDRAR YOLLARI ENFEKSİYONLARINA GÜNCEL YAKLAŞIM

Kadir KÖRPE

- Kurum Bilgisi: Van Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Üroloji Bölümü, Van/TÜRKİYE
- ORCID: 0000-0001-7159-1272
- Mail: kadrikorpe@gmail.com

GİRİŞ

İdrar yolu enfeksiyonu (İYE), tüm yaş gruplarında bakteriyel etiyolojinin en sık görülen enfeksiyonudur. Aynı zamanda yaşlı insanlar arasında enfeksiyon nedeniyle hastaneye kaldırılmanın en yaygın nedenlerinden biridir ve birinci basamakta antibiyotik reçetelerinin en yaygın nedenidir (Betsy Foxman, 2014). İdrar yolu enfeksiyonu (İYE), idrar yolunun herhangi bir yerinde üretra, mesane, üreterler veya böbrekler de enfeksiyonun olmasıdır. İdrar yolu enfeksiyonu (İYE), tüm hastane kaynaklı enfeksiyonlarının %40'ını temsil eden en yaygın sağlık hizmetleriyle ilişkili enfeksiyonlardan biridir (Nicolle, 2012) Sağlık hizmetleriyle ilişkili İYE'lerin çoğu (%70) idrar sondalarıyla ilişkilidir, ancak yoğun bakım ünitelerindeki (YBÜ) İYE'lerin %95 kadarı kateterlerle ilişkilidir (Burton ve ark., 2011).

İdrar yolu enfeksiyonu (İYE), idrar yolunun üropatojenik bakterilerle kolonizasyonudur. En yaygın üropatojenik bakteriler Escherichia coli, Klebsiella pneumoniae, Enterococcus faecalis ve Proteus mirabilis'tir (Flores-Mireles ve ark., 2015). Klinik tablo, sağlıklı genç kadınlarda komplikasyonsuz basit idrar yolu enfeksiyonundan, erkeklerde, yaşlılarda, nörojenik mesanesi olan kişilerde, idrar yolu anormalliklerinde veya idrar sapması olan kişilerde, bağışıklık sistemi baskılanmış hastalarda, örneğin; nakil alıcıları ve diyabetli ve kateterle ilişkili idrar yolu enfeksiyonu olan kişiler. Komplike İYE, artan morbiditenin sık görülen bir nedenidir ve ürosepsis, böbrek yetmezliği ve ölüm riskini taşır (Bonkat ve ark., 2022).

Escherichia coli, komplikasyonsuz idrar yolu enfeksiyonunun en yaygın nedenidir ve tüm enfeksiyonların yaklaşık yüzde 75 ila 95'ini oluşturur (Nicolle, 2003)

Epidemiyoloji

İdrar yolu enfeksiyonları kadınlarda daha .18-24 yaş arası cinsel aktif kadınlarda pik yapmaktadır. Kadınların %60'ı en az bir kez semptomatik idrar yolu enfeksiyonu geçirmekte, %10'unda ise idrar yolu enfeksiyonu her yıl en az bir kez tekrarlamaktadır. Erkeklerde ise üretranın uzun olması ve prostat sıvısının bakterisidal özelliğinden dolayı 1-50 yaş arasında idrar yolu enfeksiyonu görülme sıklığı %1'in altındadır (Vosti, 2002)

E. coli'nin vakaların yüzde 69,3'ünde tek nedensel ajan olduğunu ve vakaların ek yüzde 2,4'ünde katkıda bulunan bir ajan olduğunu buldu. *Staphylococcus saprophyticus* ise enfeksiyonların yalnızca yüzde 5 ila 20'sini oluşturan ikinci sırada yer alıyor. *Klebsiella* ve *Proteus* gibi diğer

Enterobacteriaceae'ler bazen idrar yolu enfeksiyonuna neden olur. *S. saprophyticus, E. coli'ye* göre daha az yaygın olmasına rağmen daha agresiftir. *S. saprophyticus* ile enfekte hastaların yaklaşık yarısında üst idrar yolu tutulumu görülür ve bu hastaların tekrarlayan enfeksiyon geçirme olasılığı daha yüksektir (Perfetto, 2002).

Komplike olmayan üriner sistem enfeksiyonları

Komplike olmayan İYE, normal, engellenmemiş genitoüriner sistemi olan, yakın zamanda enstrümantasyon öyküsü olmayan ve semptomları alt üriner sistemle sınırlı olan hastalarda ortaya çıkar. Komplike olmayan İYE'ler en çok genç, cinsel açıdan aktif kadınlarda görülür. Hastalar genellikle dizüri, idrar sıklığı, idrar aciliyeti ve/veya suprapubik ağrı ile başvurur. Ateş veya kostovertebral açı hassasiyeti üst üriner sistem tutulumunu gösterir. Araştırmalar, idrar tahlili ve kültürü de dahil olmak üzere hiçbir laboratuvar testinin, akut dizüri veya aciliyet şikayeti ile başvuran 18 ila 70 yaş arası kadınlarda klinik sonuçları tahmin edemeyeceğini göstermektedir (Stuart ve ark., 1997).

Etken bakterilerin öngörülebilir doğası nedeniyle rutin idrar kültürleri gerekli değildir. Ancak ilk tedavinin başarısız olduğu hastalarda idrar tahlili yapılması uygun olabilir. Mevcut literatür, mL başına 100 CFU'luk koloni sayısının yüzde 95 duyarlılığa ve yüzde 85 özgüllüğe sahip olduğunu ileri sürmektedir. Amerika Bulaşıcı Hastalıklar Derneği (IDSA), mL başına 1.000 CFU'luk koloni sayısının kullanılmasını önermektedir (yüzde 80 duyarlılık) ve yüzde 90 özgüllük) semptomatik hastalar için mL başına 100.000 CFU'luk bir eşik değeri asemptomatik bakteriüriyi tanımlar. Doktorlar, eğer düşük sayımlar kendi toplumlarında standart değilse, düşük sayımlı bakteriler üzerinde hassasiyet uygulanmasını talep etmek zorunda kalabilirler (Hooton, 1997).

Komplike olmayan üriner sistem enfeksiyonları tedavisi için ampirik olarak antibiyotik kullanımı önerilmektedir. Antibiyotik seçiminde etki spektrumu, üriner ekskresyon düzeyi, tolerabilite, istenmeyen etkiler ve maliyet gibi faktörler göz önünde bulundurulmalıdır. Günümüzde komplike olmayan sistitte ampirik tedavi için bir çok ülkede fosfomisin trometamol (3 g tek doz), pivmesilinam (2x400 mg/gün, 3 gün), nitrofurantoin makrokristal (2x100 mg/gün, 5- 7 gün) veya nitrofurantoin (4x50 mg/gün, 5- 7 gün) öncelikle önerilmektedir (Gupta ve ark., 2007).

Komplike olmayan ve komplike İYE'ler arasındaki ayrımın tedavi açısından önemli sonuçları vardır çünkü komplike İYE'si olan hastalarda komplikasyon veya tedavi başarısızlığı riski artar. Genel olarak aşağıdaki tanımlar kullanılır: Komplike olmayan bir İYE, hamile olmayan, bağışıklık sistemi baskılanmayan, ürogenital sistemde anatomik ve fonksiyonel anormallikleri olmayan ve doku invazyonu ve sistemik belirtiler göstermeyen bir kadında meydana gelen sistit atağıdır. Komplike olmayan tüm İYE'ler, komplike İYE olarak kabul edilir (Johansen, 2011). Bu nedenle, anormal bir idrar yolunu düşündüren bir geçmişi olmayan, hamile olmayan sağlıklı kadınlarda meydana gelen akut sistit atakları genellikle komplikasyonsuz olarak sınıflandırılırken, diğerlerinin tamamı komplike olarak sınıflandırılır (Hooton, 2012).

Komplike İdrar Yolu Enfeksiyonları

Sistemik semptomlu İYE ile komplikasyon gelişme riski yüksek olan bir konakçıdaki (komplike konakçı) İYE arasında ayrım yapmak mümkündür. Sistemik semptomlar ateş, yan ağrısı ve deliryum gibi doku invazyonu belirtileriyle fark edilebilir. Bu İYE'lere ateşli İYE denilebilir çünkü ürosepsis, piyelonefrit ve prostatit arasında ayrım yapmak zordur (van Nieuwkoop ve ark., 2010).

Komplike bir konakçı, İYE komplikasyonları açısından yüksek risk taşıyan bir konakçı olarak tanımlanır ve aşağıdaki gruplara dahildir: erkekler, hamile kadınlar, bağışıklık sistemi baskılanmış hastalar veya ürogenital sistemde anatomik veya fonksiyonel anormallik (örn. böbrek yetmezliği) olanlar taşlar, idrar sondası, nörojenik mesane, omurilik yaralanması, böbrek nakli). Komplike bir konakçıda bir İYE'nin (sistit) tedavisi, yalnızca idrarda terapötik bir antibiyotik ilaç seviyesi gerektirir, ancak genellikle daha uzun bir tedavi süresi önerilir.

Komplike bir İYE ile başvuran tüm hastalara, hatta hamile olmayan bağışıklık sistemi yeterli kadınlarda asendan piyelonefritin ilk sunumunda bile, anatomik anormallikler, hidronefroz, taşlar veya diğer lezyonların değerlendirilmesi için en azından böbrek yolu ultrasonu yapılmalıdır. Komplike idrar yolu enfeksiyonlarında (taş gibi) idrar tıkanıklığını dışlayacak güvenilir bir klinik yöntem bulunmadığından, tedaviyi yapan doktorun bunu ultrason veya BT taramasıyla yapması gerekir (Tamburrini, 2021).

Asemptomatik Bakteriüri

İdrar yolu enfeksiyonu belirtileri olmayan bir hastadan toplanan en az 105 cfu/ml pozitif idrar kültürünün varlığı olarak tanımlanan asemptomatik bakteriüri (ASB), özellikle kadınlarda yaygın fakat genellikle iyi huylu bir olgudur (Nicolle, 2005). Kılavuzlara göre tarama ve tedavi yalnızca hamile kadınlara veya seçilmiş invaziv genitoüriner prosedürlerden önce hastalara önerilir. Omurilik yaralanmalı hastalar, diyabetik kadınlar, kalıcı üretral kateteri olan hastalar ve yaşlı bakımevinde yaşayanlar üzerinde yapılan klinik araştırmalarda, ASB tedavisinden sürekli olarak hiçbir fayda elde edilememiştir. Olumsuz ilaç etkileri ve direnci artan organizmalarla yeniden enfeksiyon da dahil olmak üzere, antimikrobiyal tedaviyle olumsuz sonuçlar ortaya çıkabilir (Nicolle, 2006).

Akut piyelonefrit

Piyelonefriti (böbrek veya üst idrar yolu enfeksiyonları) düşündüren tipik klinik bulgular ateş (ateş >38°C) ve titreme, deliryum belirtisi olarak zihinsel karışıklık, yan ağrısı, kostovertebral açıda hassasiyet ve bulantı veya kusmadır (Stamm, 1982) Semptomların büyük ölçüde değişebileceği kabul edilmelidir. Obstrüktif bir hastalık mevcut olduğunda yan hassasiyeti daha yoğun olabilir. Normal böbrek fonksiyonu mevcut olabilir, ancak böbreğin ilerleyici tahribatı böbrek yetmezliğinin klinik belirtilerine yol açabilir.

Prostatit

Prostatit, akut formundaki basit bir klinik durumdan, kronik olduğunda karmaşık, zayıflatıcı bir duruma kadar değişir. Akut ve kronik bakteriyel prostatitin tanısı öncelikle öykü, fizik muayene, idrar kültürü ve idrar örneği testine dayanır. Akut prostatitli hastalar, idrar yolu enfeksiyonunun sıklığı ve dizüri gibi düşük idrar yolu enfeksiyonu ile ilişkili semptomlardan şikayetçidir. Ayrıca prostat ödemi nedeniyle alt idrar yolu tıkanıklığı da yaşayabilirler. Bu nedenle prostatitin ayırıcı tanısı (diğerlerinin yanı sıra) şunları içerir: akut sistit, iyi huylu prostat hiperplazisi, idrar yolu taşları ve mesane kanseri (Sharp, 2010)

Ürosepsis

Ürosepsis, idrar yolu enfeksiyonunun neden olduğu sepsis olarak tanımlanır. Urosepsis'te (diğer sepsis türlerinde olduğu gibi), sepsisin şiddeti esas olarak konakçının tepkisine bağlıdır. Altta yatan İYE neredeyse tamamen parankimatöz ürogenital organların (örneğin böbrekler, prostat) tutulumuyla

komplike bir durumdur. Ürolojik hastalarda üseptik şok gelişmesinin önde gelen nedeni idrar tıkanıklığıdır. Ürolojik girişimler sonrasında hastaların %17'sinde ürosepsis geliştiği bildirilmektedir (Wagenlehner, 2011).

Teşhis

Tanı koymak için kaliteli bir idrar örneği hayati öneme sahiptir. Ancak klinik senaryo güçlü bir şekilde idrar yolu enfeksiyonuna işaret ediyorsa tedavi geciktirilmemelidir (Al Midani ve ark., 2018).

Çoğu hasta, uygun talimatlarla yüksek kalitede orta akım idrar örneği sağlayabilir. Bu mümkün değilse, kateterize edilmiş bir idrar numunesi (kalıcı kateter veya düz bir giriş-çıkış kateteri) kullanılabilir. Kateter yerleştirilmesi bazı riskler taşır ve bu durum, analiz ve kültür için idrar örneğinin alınmasının tanısal avantajıyla karşılaştırılarak değerlendirilmelidir. Mümkün ve uygulanabilir olduğunda, ilk antibiyotik uygulamasından önce kültür için idrar örneğinin alınması önerilir. Komplike İYE'li hastaların çoğunda piyüri görülür. Beyaz kan hücresi döküntülerinin varlığı güçlü bir şekilde böbrek tutulumunu düşündürür. Farklı normal beyaz küre aralıkları idrar örneğine bağlıdır ve sonuçlar buna göre yorumlanmalıdır.

Klinik İYE belirtileri olan bazı hastalarda kültürde herhangi bir üriner bakteri görülmeyebilir. Asemptomatik bakteriürili hastalarda üriner semptomlar görülmez ancak kültürde çok sayıda bakteri ürer (Wagenlehner ve ark., 2020). Kan kültürleri daha şiddetli septik belirtilerde faydalıdır. Pozitif bir kan kültürü bazen idrar örneği sonucunun doğrulanmasına ve kontaminasyon şüphesinin azaltılmasına yardımcı olabilir.

Komplike bir İYE ile başvuran tüm hastalara, hatta hamile olmayan bağışıklık sistemi yeterli kadınlarda asendan piyelonefritin ilk sunumunda bile, anatomik anormallikler, hidronefroz, taşlar veya diğer lezyonların değerlendirilmesi için en azından böbrek yolu ultrasonu yapılmalıdır. Komplike idrar yolu enfeksiyonlarında (taş gibi) idrar tıkanıklığını dışlayacak güvenilir bir klinik yöntem bulunmadığından, tedaviyi yapan doktorun bunu ultrason veya BT taramasıyla yapması gerekir (Tamburrini ve ark., 2021).

Tedavi

Geniş spektrumlu ampirik antibiyotikler, kültür sonuçları elde edildikten sonra her zaman hedefe yönelik dar spektrumlu bir antibiyotiğe değiştirilmelidir. İlk geniş spektrumlu seçenekler genellikle penisilinler veya

beta-laktamlar, sefalosporinler, florokinolonlar ve karbapenemlerdir (özellikle geniş spektrumlu bir beta-laktamaz (ESBL) organizmasıyla uğraşılıyorsa). Spesifik seçim, her hastanenin mikrobiyolojik spektrumuna ve antibiyogramına bağlı olacaktır.

Tekrarlayan enfeksiyonlarla başvuran hastalar, yeni kültürler elde edilene kadar başlangıçta önceki idrar kültürü sonuçlarına göre tedavi edilebilir. Apse veya taş gibi bir enfeksiyon kaynağını belirlemek için görüntüleme, aynı organizmaları içeren tekrarlayan enfeksiyonlarda yapılmalıdır. Başlangıçta hematüri ile başvuran hastaların, enfeksiyon başarılı bir şekilde tedavi edildikten sonra idrarda kan olup olmadığı tekrar kontrol edilmelidir (Golan, 2020).

Çoğu durumda tedaviye yanıt 24 ila 48 saat içinde ortaya çıkar. Kötü yanıt, uygunsuz antibiyotik seçimi, polimikrobiyal enfeksiyonlar, atipik enfeksiyonlar, hidronefroz, pyonefrozise neden olan tıkayıcı taş, perinefrik apse veya amfizematöz İYE gibi komplikasyonlar, idrar retansiyonu gibi sıvı koleksiyonları veya zayıf yanıta yol açan anatomik lezyonlar (nefrokalsinoz gibi davranan) anlamına gelebilir. Enfektif bir nidus, obstrüktif idrar yolu lezyonları, idrar taşları veya fistüller). İyi mesane drenajını garanti etmek için, septik olan ve özellikle işeme sonrası rezidüel hacimleri artmış olan bu hastalara sıklıkla geçici bir foley kateteri önerilir.

Komplike idrar yolu enfeksiyonlu hastalar, genellikle daha önce antibiyotik tedavisi alan, hastanede yatan, kataterizasyon ve sistoskopi gibi entsrümentasyon uygulanmış hastalar olduğundan, ampirik tedavi amacıyla kullanılan florokinolonlara karşı dirence sıklıkla rastlanmakta, geniş spektrumlu beta laktamaz (ESBL) enzimi üreten bakteri oranları artmakta, böylece ESBL pozitif bakterilerle oluşan ÜSE'de tedavi seçenekleri daralmaktadır. E. Coli'de antibiyotik direnci ampisilin için %37, siprofloksasinde %4, ko-trikomaksazol'da %23 olarak bildirilmiştir. Psödomonas'da siprofloksasin direnci %29, Enterekok'ta vankomisin direnci ise %7 iken, ESBL pozitif E.Coli ve Klebsiella için sırasıyla, %4 ve %19 olarak saptanmıştır (Wagenlehner ve ark. 2020).

Uygun antibiyotiklere yanıt alınamaması, obstrüktif piyelonefrit gibi olası bir idrar tıkanıklığını akla getirmelidir. Bu gibi durumlarda, tanı için böbrek ultrasonu veya kontrastsız BT taraması yapılmalı ve tıkalı, enfekte bir böbrek bulunursa derhal cerrahi drenaj yapılmalıdır (çift J stentleme veya perkütan nefrostomi yoluyla).

Tedavi başarısı, uygun antibiyotik seçimini, uygun doz ayarlamasını ve doğru tedavi süresini içerir. Enfekte taşların veya kalıcı kateterlerin çıkarılması gibi yüksek risk faktörlerinin mümkün olduğunca ortadan kaldırılması da gereklidir.

Fosfomisin idrar yolu taşı olan hastalarda iyi aktivite göstermiştir. İdrar taşlarına önemli ölçüde nüfuz eder ve sefuroksimden daha etkilidir. Fosfomisin aynı zamanda dünyanın bazı yerlerinde karmaşık idrar yolu enfeksiyonları için ampirik tedavi olarak parenteral olarak da kullanılıyor, ancak ABD'de henüz yaygın olarak kullanılamıyor. Karbapenemlerin etkinliği sürdürmek için kullanılamadığı durumlarda kullanımının sınırlı olması önerilmektedir (Derington, 2020).

Neomisin tek başına bakteriüriyi kontrol etmede etkinlik göstermedi, ancak klorheksidin ve povidon-iyodinin İYE'leri ve bakteriüriyi azalttığı gösterildi. Neosporin ayrıca 3 yollu Foley kateter ile kısa süreli (10 gün) sürekli mesane irrigasyonu olarak da kullanılabilir. Mesane antibiyotik kurulumları özellikle diyaliz ve anürik hastalarda faydalıdır çünkü antibiyotiklerin renal atılımına bağımlı değildirler. İlginç bir şekilde, heparin mesane instilasyonları, büyük olasılıkla ürotelyal mesane yüzeyine bir mukopolisakkarit kaplama sağlayarak tekrarlayan İYE'leri azaltmada bir miktar aktivite de göstermiştir (Chernyak, 2020).

Kalıcı Foley kateteri veya suprapubik tüpleri olan hastalar profilaktik antibiyotiklerden kaçınmalı ve yalnızca semptomatik olduğunda tedavi edilmelidir. Tekrarlayan veya sık enfeksiyonu olan kronik kateterli hastalarda idrar sondasının daha sık değiştirilmesi önerilir. Uzun süreli Foley kateteri olan hastalar, suprapubik tüpe dönüştürülürse daha az enfeksiyon geçirme eğilimindedir. Kontamine biyofilmi ortadan kaldırmak ve kateterli bir hastada enfeksiyon gelişirse nüksetmeyi azaltmak için Foley'in değiştirilmesi önerilir (Yates, 2016).

KAYNAKLAR

Al Midani A, Elands S, Collier S, Harber M, Shendi AM. Impact of Urinary Tract Infections in Kidney Transplant Recipients: A 4-Year Single-Center Experience. Transplant Proc. 2018 Dec;50(10):3351-3355.

Betsy Foxman, Urinary Tract Infection Syndromes: Occurrence, Recurrence, Bacteriology, Risk Factors, and Disease Burden,Infectious Disease Clinics of North America, Volume 28, Issue 1, 2014, Pages 1-13,

Bonkat GBR, Bartoletti R, Bruyère F et al. EAU guidelines on urological infections. European Association of Urology, 2022.

Burton D, Edwards J, Srinivasan A, et al. Trends in catheter-associated urinary tract infection in adult intensive care units-United States, 1990–2007. Infect Control Hosp Epidemiol 2011; 32:748–56.

Chernyak S, Salamon C. Intravesical Antibiotic Administration in the Treatment of Recurrent Urinary Tract Infections: Promising Results From a Case Series. Female Pelvic Med Reconstr Surg. 2020 Feb;26(2):152-154.

Derington CG, Benavides N, Delate T, Fish DN. Multiple-Dose Oral Fosfomycin for Treatment of Complicated Urinary Tract Infections in the Outpatient Setting. Open Forum Infect Dis. 2020 Feb;7(2):ofaa034.

Flores-Mireles AL, Walker JN, Caparon M et al. Urinary tract infections: epidemiology, mechanisms of infection and treatment options. Nat Rev Microbiol. 2015;13(5):269-84.

Golan R, Cooper KL, Shah O. Management of Small, Non-obstructing Renal Stones in Adults With Recurrent Urinary Tract Infections. Rev Urol. 2020;22(2):52-56.

Gupta, K, Hooton TM, Roberts PL, Stamm WE. Short-course nitrofurantoin for the treatment of acute uncomplicated cystitis in women. Arch Intern Med 2007:167;2207-12.

Hooton TM. 2012. Clinical practice. Uncomplicated urinary tract infection. N Eng J Med 366:1028–1037.

Hooton TM, Stamm WE. Diagnosis and treatment of uncomplicated urinary tract infection. Infect Dis Clin North Am. 1997; 11:551-81.

Johansen TE, Botto H, Cek M, Grabe M, Tenke P, Wagenlehner FM, Naber KG. 2011. Critical review of current definitions of urinary tract infections and proposal of an EAU/ESIU classification system. Int J Antimicrob Agents 38(Suppl):64–70.

Nicolle L Urinary catheter-associated infections. Infect Dis Clin North Am 2012; 26:13–27.

Nicolle LE. Urinary tract infection: traditional pharmacologic therapies. Dis Mon. 2003; 49:111-28: Dis Mon

Nicolle LE, Bradley S, Colgan R, Rice JC, Schaeffer A, Hooton TM; Infectious Diseases Society of America; American Society of Nephrology; American Geriatric Society. 2005. Infectious Diseases Society of America guidelines for the diagnosis and treatment of asymptomatic bacteriuria in adults. Clin Infect Dis 40:643–654.

Nicolle LE. 2006. Asymptomatic bacteriuria: review and discussion of the IDSA guidelines. Int J Antimicrob Agents 28(Suppl 1):S42–S48.

Perfetto EM, Gondek K. Escherichia coli resistance in uncomplicated urinary tract infection: a model for determining when to change first-line empirical antibiotic choice. Manag Care Interface. 2002; 15:35-42.

Stuart ME, Macuiba J, Heidrich F, Farrell RG, Braddick M, Etchison S. Successful implementation of an evidence-based clinical practice guideline: acute dysuria/urgency in adult women. HMO Pract. 1997; 11:150-7: HMO Pract.

Stamm WE, Counts GW, Running KR, Fihn S, Turck M, Holmes KK. 1982. Diagnosis of coliform infection in acutely dysuric women. N Engl J Med 307:463–468.

Sharp VJ, Takacs EB, Powell CR. 2010. Prostatitis: diagnosis and treatment. Am Fam Physician 82:397–406.

Tamburrini S, Lugarà M, Iannuzzi M, Cesaro E, De Simone F, Del Biondo D, Toto R, Iulia D, Marrone V, Faella P, Liguori C, Marano I. Pyonephrosis Ultrasound and Computed Tomography Features: A Pictorial Review. Diagnostics (Basel). 2021 Feb 17;11(2)

Tamburrini S, Lugarà M, Iannuzzi M, Cesaro E, De Simone F, Del Biondo D, Toto R, Iulia D, Marrone V, Faella P, Liguori C, Marano I. Pyonephrosis Ultrasound and Computed Tomography Features: A Pictorial Review. Diagnostics (Basel). 2021 Feb 17;11(2)

Vosti KL. Infections of the urinary tract in women: a prospective, longitudinal study of 235 women observed for 1–19 years. Medicine (Baltimore). 2002; 81:369-87.

van Nieuwkoop C, van't Wout JW, Spelt IC, Becker M, Kuijper EJ, Blom JW, Assendelft WJ, van Dissel JT. 2010. Prospective cohort study of acute pyelonephritis in adults: safety of triage towards home based oral antimicrobial treatment. J Infect 60:114–121.

Wagenlehner FM, Pilatz A, Weidner W. 2011. Urosepsis--from the view of the urologist. Int J Antimicrob Agents 38(Suppl):51–57.

Wagenlehner FME, Bjerklund Johansen TE, Cai T, Koves B, Kranz J, Pilatz A, Tandogdu Z. Epidemiology, definition and treatment of complicated urinary tract infections. Nat Rev Urol. 2020 Oct;17(10):586-600.

Wagenlehner FM, Weidner W, Naber KG. Antibiotics in urology: new essentials. Urol Clin North Am. 2008:35;69-79.

Yates A. The risks and benefits of suprapubic catheters. Nurs Times. 2016 Feb 10-23;112(6-7):19-22.

ÜRİNER SİSTEM TAŞ HASTALIĞINDA MEDİKAL EKSPULSİF TEDAVİ

Sercan SARI

- Kurum Bilgisi: Yozgat Bozok Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Ana Bilim Dalı, Yozgat/TÜRKİYE.
- ORCID: 0000-0002-0994-3799
- Mail: sercansari92@hotmail.com

GİRİŞ

Üriner sistem taş hastalığı (ÜSTH) önemli bir sağlık sorunudur. Hastaların yaşam kalitesini ciddi olarak etkilemektedir. Dünya genelinde prevalansı %5-10 arasında rapor edilmiştir. Ülkemizde yapılan bir çalışmada görülme sıklığı %14.8 olarak rapor edilmiştir. ÜSTH sebebiyle hastalar renal kolik denilen ağrı atakları yaşamaktadır. Bunun sonucunda acil servise başvurmaktadır. Bu durum ciddi bir ekonomik yük oluşturmaktadır. Ayrıca ÜSTH tedavi edilmediği taktirde hastada sepsis, diyalize girmesini gerektirecek düzeyde böbrek fonksiyon bozuklukları ve sonucunda böbrek kaybına sebep olabilmektedir. ÜSTH tedavisinde ureterorenoskopi(URS), fleksible ureterorenoskopi(fURS), peruktan nefrolitotomi(PNL), açık ve laparoskopik yöntemler cerrahi tedavi olarak kullanılmaktadır. ÜSTH olan hastalarda özellikle üreter taşı olanlarda cerrahi tedavi öncesinde oral hidrasyon, taşı düşürmeye yönelik fiziksel hareketler (merdiven inip çıkma, ip atlama, sıcak su banyosu gibi) ve medikal tedaviler önerilmektedir. Medikal ekspulsif tedavi (MET) taş düşürmeyi kolaylaştırmak amacıyla kullanılan bir tedavidir. Bu tedavi sayesinde hastalar cerrahiye gerek kalmadan taşlarından kurtulabilmektedir. Alfa blokerler, Kalsiyum (Ca) kanal blokerleri, Fosfodiesteraz-5(PDE-5) inhibitörleri, beta 3 adrenerjik reseptör (AR) agonistleri MET amacıyla kullanılabilir. Bu tedavinin verilebilmesi için belli şartlar olması gerekmektedir. Boyutu <10 mm olan üreter taşlarında, spontan pasajı sağlamak, cerrahi girişim ihtiyacını azaltmak amacıyla MET kullanılabilir. Avrupa Üroloji Derneği (EAU) kılavuzlarında MET kullanımı boyutu 5 mm'den büyük distal üreter taşlarında önerilmektedir. Bu çalışmada MET amaçlı kullanılan ilaçlar ve bunlara ilişkin literatür bilgileri sunulacaktır.

Üreterin distal kısmında 3 alfa-1(α1) reseptör alt tipi yüksek yoğunlukta bulunmaktadır. Bunlar α1a, α1b ve α1d reseptörleridir. Bu reseptörler kontraktiliteye aracılık eder. Alfa reseptör blokajı kontraktiliteyi azaltır, üreteri dilate ederek taşın pasajına imkân sağlamaktadır. EAU kılavuzlarında α-blokerların kullanımının göz önünde bulundurulması gerektiği belirtilmiştir. Alfa bloker ilaçlar primer benign prostat hipertrofisi tedavisinde kullanılmaktadır. Alfa bloker olarak en sık kullanılan ajan tamsulosindir. Bunun dışında selektif α1a reseptör antagonisti olması nedeniyle silodosin MET amacıyla kullanılabilmektedir.

Şok dalga litotripsi (SWL) sonrası MET amacıyla α-bloker ilaçların kullanımını anlatan bir derlemede α-bloker tedavisinin taşsızlığı sağlamada fayda gösterdiği, ek girişim ihtiyacını anlamlı şekilde düşürdüğü, postoperatif

komplikasyonları (ağrı, taş yolu) azalttığı belirtilmiştir. Alfa bloker ilaçların MET amacıyla kullanılmasının tekrar tedavi oranlarını iyileştirmediği de belirtilmiştir. Bu çalışmada ağırlıklı olarak tamsulosin 400 mg dozunda kullanılmıştır.

Alfa bloker ilaçların MET amacıyla kullanımını karşılaştıran bir başka çalışmada alfa blokerların etkinliği plasebodan yüksek olarak rapor edilmiştir. Taş atım oranı ve süresi açısından silodosin tamsulosinden daha üstün olarak çıkmıştır. Silodosinin taş atım zamanı açısından üstün olduğu gösterilmiştir. Yan etki olarak ortostatik hipotansiyon oranları benzer olmakla beraber, silodosinde retrograd ejakülasyon daha sık olarak görülmüştür.

Medikal ekspulsif tedavi amacıyla kullanılan bir diğer ajan PDE-5 inhibitörleridir. Bu grupta kullanılan ajan tadalafildir. PDE-5 inhibitörleri ilk olarak erektil disfonksiyon tedavisinde kullanılması amacıyla ortaya çıkmıştır. Ayrıca son yıllarda günlük olarak kullanılan tadalafilin alt üriner sistem semptomları ve erektil disfonksiyon şikayeti olan hastalarda da kullanılabileceği belirtilmiştir. PDE-5 inhibitörleri nitrik oksit (NO)/ siklik guanozin monofosfat(cGMP) sinyal yolağı üzerinden etki gösterir. Bu sayede üreteral gevşemeyi sağlayarak üreter lümenini genişleterek taşın spontan pasajına imkân sağlar. Literatürde PDE-5 inhibitörlerinin MET amacıyla tek başına kullanımı veya α-bloker ilaçlarla kombine olarak kullanımını karşılaştıran çalışmalar mevcuttur. Yapılan çalışmalarda tadalafilin MET olarak kullanıldığında taş düşürme etkinliği açısından plaseboya üstün olduğu görülmektedir. Tadalafilin yan etkilerine bakıldığında en sık görülen yan etki baş ağrısıdır. Ayrıca dispepsi, sırt ağrısı, myalji, nazal konjesyon ve yüz kızarması gibi yan etkiler de görülebilmektedir. PDE-5 inhibitörleri alınırken additif hipotansif etkiye sebep olabileceğinden nitrat grubu ilaçlar ve potasyum kanal açıcı ajan olan nikorandil kullanımı kontraendikedir.

Medikal ekspulsif tedavi açısından silodosin, tamsulosin ve tadalafil kullanımını karşılaştıran bir çalışmada tadalafil verilen grupta tamsulosin ve silodosin verilen gruba göre istatiksel olarak anlamlı şekilde taş ekspulsiyon oranı ve istatiksel olarak anlamlı şekilde kısa taş atım zamanı bildirildi. Tadalafil verilen grupta acil servis ziyareti, renal kolik ağrı epizotları ve analjezik ihtiyacı diğer iki gruba göre daha az izlendi. Yan etkilere bakıldığında baş ağrısı, baş dönmesi ve sırt ağrısı açısından gruplar arasında fark yoktu. Silodosin ve tamsulosin alan hastalarda, tadalafil alan hastalara göre daha fazla ortostatik hipotansiyon ve retrograd ejakülasyon izlendi.

Tadalafil ile ilgili yapılan bir çalışmada taş atım oranı açısından tadalafil plasebodan üstün olarak bulundu. Distal üreter taşlarında MET amaçlı tadalafil ve tamsulosin kullanımını karşılaştıran bir çalışmada tadalafil alan hastalarda daha kısa taş ekspulsiyon zamanı izlenmiştir. Bir diğer çalışmada tadalafil ve tamsulosin alan hastalarda ortalama taş atım zamanı açısından istatiksel olarak anlamlı olmayan fark görüldü. Tamsulosin ile tamsulosin ve tadalafil kombinasyonunu karşılaştıran çalışmalara bakıldığında kombinasyon grubunda daha kısa taş ekspulsiyon zamanı, daha az renal kolik ağrı epizodu ve daha az analjezik ilaç kullanımı izlenmiştir.

Medikal ekspulsif tedavi amacıyla kullanılan ilaçlardan bir diğeri de beta-3 AR agonistleridir. Beta-3 AR agonistleri aşırı aktif mesane tedavisinde kullanılmak üzere antikolinerjik ilaçlara alternatif olarak kullanılmaktadır. Etken maddesi mirabegron dur. Antikolinerjik ilaçlara göre yan etkilerinin nispeten az olması nedeniyle popülaritesi artmıştır. Medikal ekspulsif tedavi olarak da literatüre bakıldığında beta 3 AR agonistlerinin kullanılabileceğini gösteren çalışmalar bulunmaktadır. Yapılan çalışmalar mirabegronun taş atılma oranını anlamlı olarak arttırdığını ve ağrı oranını anlamlı olarak azalttığını göstermiştir. İn vivo yapılan bir çalışmada üreterde urotelyum ve düz kas içinde B1, B2 ve B3 AR'nin bulunduğu gösterilmiştir. B2 ve B3 AR'nin uyarılmasının üreterlerin gevşemesine yardımcı olacağı gösterilmiştir. Ayrıca B3 AR agonistlerinin üreter kas kontraksiyonunda konsantrasyon bağımlı azalmayı indüklediği gösterilmiştir. Bir diğer çalışmada normal üreter ile karşılaştırıldığında dilate üreterde Beta 3 AR'nin protein ve mRNA ekspresyonunda azalma bulunmuştur. Bu durum obstrüksiyona bağlı azalmış olan idrar geçişini artırmak için artmış üreteral aktiviteyi de kapsayan kompansatuvar mekanizmanın bir parçası olarak belirtilmiştir. Mirabegronun yan etkilerine bakıldığında, kontrolsüz hipertansiyon ve digoksin kullanımı mevcutsa dikkatli olunması gerektiği belirtilmiştir.

Kalsiyum kanal blokerleri de MET tedavisinde kullanılabilecek bir ajandır. Üreterlerdeki temel öğenin düz kas hücresi olmasından yola çıkarak kalsiyum kanal blokerlerinin MET kapsamında kullanılma fikri ortaya çıkmıştır. Kalsiyum konsantrasyonundaki artış kontraksiyonla, azalma ise relaksasyonla sonuçlanacaktır. Üreterlerdeki düz kas hücrelerinde relaksasyon gelişmesinin üreterdeki taşın pasajını kolaylaştırabileceği aynı zamanda taşa bağlı oluşan kolik ağrıyı da azaltabileceği düşünülmüştür. Ancak bir diğer çalışmada da kalsiyum kanal blokerlerinin MET tedavisinde etkisinin olmadığı gösterilmiştir.

Medikal ekspulsif tedavi kullanım süresine bakıldığında literatürdeki çalışmalarda bir hafta ile altı hafta arasında değişmektedir. Tedavi süresini uzatmak taşa bağlı obstrüksiyonun böbrek fonksiyonlarına zarar vermesine sebep olabilir. Hastanın kliniği ve cerrahın deneyimine göre uygun süre belirlenmektedir.

Amerika Birleşik Devletleri'nde yapılan bir çalışmada ÜSTH insidansı toplam vakaların %2-3'ünü oluşturmaktadır. Pediatrik hastalarda da MET kullanılabilmektedir. Kalsiyum kanal blokerleri, kortikosteroidler ve alfa blokerler MET kapsamında pediatrik hastalarda kullanılabilmektedir. Literatürde pediatrik hastalarda MET amaçlı alfa bloker kullanımına ilişkin çalışmalar mevcuttur. Doksazosin kullanımına ilişkin yapılan çalışmalarda taş atım oranında artış, taş atım süresi ve ağrı epizotlarında azalma olduğu gösterilmiştir. Tamsulosinle ilgili yapılan çalışmalarda da benzer şekilde taş atım oranında istatiksel olarak anlamlı şekilde artış, taş atım süresi ve ağrı epizotlarında istatiksel olarak anlamlı şekilde azalma gösterilmiştir. Hastalarda minör yan etkiler (ortostatik hipotansiyon, baş ağrısı, baş dönmesi, mide bulantısı ve nazal konjesyon gibi) rapor edildi. MET amaçlı tamsulosin ve silodosin kullanımını karşılaştıran bir çalışmada silodosin verilen grupta istatiksel olarak anlamlı şekilde yüksek taş atım oranı, kısa taş atım süresi ve daha az analjezik ihtiyacı görülmüştür. Silodosin ve tamsulosin kullanımını karşılaştıran bir diğer çalışmada ise iki ve dördüncü haftalarda taşsızlık oranlarında istatiksel olarak anlamlı bir fark izlenmemişken, taş atım süresi ve ağrı epizotları silodosin alan grupta istatiksel olarak anlamlı şekilde daha kısa ve az olarak rapor edilmiştir. Bu çalışmada silodosin alan 3 hastada baş ağrısı ve baş dönmesi izlenmiştir. Sonuç olarak 2-14 yaş arası çocuklarda MET amaçlı alfa blokerlerin kullanılmasının taş ekspulsiyon oranı ve taş atım zamanını iyileştirmede değerli olduğu gösterilmiştir.

SONUÇ

Sonuç olarak ÜSTH olan hastalarda cerrahi tedavi gereksinimini azaltmak, renal kolik ataklarını ve analjezik ihtiyaçlarını azaltarak acil servise başvuru sayısını azaltmak amacıyla MET kullanılabilir. MET amaçlı endikasyon dışı kullanılan farklı ilaçların kullanımı literatürde belirtilmiştir. (Tablo 1) Kılavuzlara bakıldığında alfa bloker ilaçlar bu amaçla kullanılabilecek en uygun ajanlar olarak görülmektedir. Tedavi süresi cerrahın deneyimi ve hastanın kliniğine göre belirlenmelidir. Hastalar verilen tedavinin mantığı ve yan etkileri konusunda bilgilendirilerek etkin tedavi stratejisi belirlenmelidir.

Tablo 1 Medikal ekspulsif tedavi amaçlı kullanılan ilaçlar ve ana kullanım endikasyonları

İlaç	Kullanım Endikasyonu
Alfa bloker (Silodosin,Tamsulosin, Doksazosin)	Bening Prostat Hiperplazisi
Mirabegron	Aşırı aktif mesane
Tadalafil	Erektil disfonksiyon Benign Prostat Hiperplazisi
Kalsiyum kanal blokerları	Hipertansiyon

KAYNAKLAR

Abdelaal, M. A., & El-Dydamony, E. M. (2023). Comparative study between Tamsulosin, Silodosin and Tadalafil as a medical expulsive therapy for lower ureteral stones. Archivio italiano di urologia, andrologia : organo ufficiale [di] Societa italiana di ecografia urologica e nefrologica, 95(1), 10849. https://doi.org/10.4081/aiua.2023.10849

Aydogdu O, Burgu B, Gucuk, A, et al. (2009). Effectiveness of doxazosin in treatment of distal ureteral stones in children.J. Urol., 182, 2880–84

Brain E, Geraghty R. M, Tzelves, L, et al (2023). Outcomes of alpha-blockers as medical expulsive therapy following shockwave lithotripsy: a systematic review and meta-analysis. BJU international, 131(4), 424–33.

Elgalaly H, Eliwa A, Seleem M, et al. (2017) Silodosin in the treatment of distal ureteric stones in children: A prospective, randomised, placebo-controlled study. Arab. J. Urol, 15,194–98

Jayant, K., Agrawal, R., & Agrawal, S. (2014). Tamsulosin versus tamsulosin plus tadalafil as medical expulsive therapy for lower ureteric stones: a randomized controlled trial. International journal of urology: official journal of the Japanese Urological Association, 21(10), 1012–15.

Kumar S, Jayant K, Agrawal M. M, et al (2015). Role of tamsulosin, tadalafil, and silodosin as the medical expulsive therapy in lower ureteric stone: a randomized trial (a pilot study). Urology, 85(1),59-63.

Matsumoto R, Otsuka A, Suzuki T, et al. (2013) Expression and functional role of β3-adrenoceptors in the human ureter. Int J Urol. 20:1007–14.

Pickard R, Starr K, MacLennan G et al. (2015) Medical expulsive therapy in adults with ureteric colic: a multicentre, randomised, placebo-controlled trial. Lancet. Jul 25;386(9991):341-9.

Puvvada S, Mylarappa P, Aggarwal K, et al. (2016). Comparative efficacy of tadalafil versus tamsulosin as the medical expulsive therapy in lower ureteric stone: a prospective randomized trial. Central European journal of urology, 69(2), 178–82. https://doi.org/10.5173/ceju.2016.766

Romero, V., Akpinar, H., & Assimos, D. G. (2010). Kidney stones: a global picture of prevalence, incidence, and associated risk factors. Reviews in urology, 12(2-3), e86–e96.

Sharma G, Pareek T, Kaundal P, et al (2022). Comparison of efficacy of three commonly used alpha-blockers as medical expulsive therapy for distal ureter stones: A systematic review and network meta-analysis.

International braz j urol: official journal of the Brazilian Society of Urology, 48(5), 742–59.

Shen H, Chen Z, Mokhtar AD, et al(2017). Expression of betaadrenergic receptor subtypes in human normal and dilated ureter. Int Urol Nephrol. 49:1771–8. doi: 10.1007/s11255-017-1667-y

Song H, Liang L, Liu H, et al(2024). Mirabegron for medical expulsive therapy of ureteral stones: a systematic review and meta-analysis. Front Med (Lausanne). Jan 5;10:1280487. doi: 10.3389/fmed.2023.1280487

Soliman, M.G, El-Gamal O, El-Gamal S, et al.(2021) Silodosin versus tamsulosin as medical expulsive therapy for children with lower-third ureteric stones: Prospective randomized placebo-controlled study. Urol. Int. ,105, 568–73

Sterrett SP, Nakada SY.(2008) Medical expulsive therapy. Semin Nephrol. Mar;28(2):192-9. doi: 10.1016/j.semnephrol.2008.01.002.

Türk, C, Petřík, A, Sarica, K, et al (2016). EAU Guidelines on Diagnosis and Conservative Management of Urolithiasis. European urology, 69(3),468-74.

Ziaeefar P, Basiri A, Zangiabadian, M, et al (2023). Medical Expulsive Therapy for Pediatric Ureteral Stones: A Meta-Analysis of Randomized Clinical Trials. Journal of clinical medicine, 12(4), 1410.

ÜROLOJİK AÇIDAN İDRAR ANALİZİ

Volkan SELMİ

- Kurum Bilgisi: Yozgat Bozok Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı, Yozgat/TÜRKİYE
- ORCID: 0000-0003-2605-9935
- Mail: volkanselmi@hotmail.com

Tarihçe

İdrar analizinin ne kadar önemli olduğu ve hangi durumlar hakkında ipuçları sağlayabileceği tarih boyunca tıp literatüründeki yerini almıştır. Laboratuvar tıbbının yaklaşık 6.000 yıl önce, üroskopi olarak adlandırılan insan idrarının gözle bakarak analiz edilmesiyle başladığı kabul edilir. Eski hekimler idrardan vücudun işleyişine açılan ve farklı hastalıkları yansıtan bir pencere olarak bahsetmişlerdir. Örneğin, Hindu uygarlıkları bazı insanların idrarında siyah karıncaları çeken bir "tatlılık" olduğunu fark etmişlerdir. Hipokrat (MÖ 460-355) idrarın, böbreklerden süzülen kandan kaynaklanan vücuttaki salgıların bir süzüntüsü olduğunu varsaymıştır. Galen aşırı idrara çıkmayı tanımlamak için "idrar ishali" ifadesini kullanmıştır. "De Urinis" adında sadece idrar üzerine odaklanan ilk el yazmasını yazan yedinci yüzyıl hekimi Theophilus Protospatharius, idrarı ısıtmanın proteinleri çökelteceğini tespit ederek proteinüriyi bir hastalık durumu olarak belgelemiştir. Onbirinci yüzyıl hekimi Cürcanlı İsmail, gıda ve yaşlanmanın idrar bileşimini değiştirdiğini kabul etmiş ve 24 saat idrar toplanmasını öneren ilk kişi olmuştur (Queremel Milani DA, 2023).

İdrar analizi günümüz hekimlik mesleği pratiğinde de önemli bir yer tutmaktadır. Özellikle üriner sistemin patolojilerini tanımlamak amaçlı baş vuruluyor olsa da diğer organların, endokrin ve metabolik hastalıkların da tanısı için önemli bir testtir. Üriner sistem semptomlarıyla baş vuran her hastada yapılması gerekir. İdrar analiz edilirken; makroskobik olarak idrarın görünümü, dipstick testi ile değerlendirilmesi ve mikroskobik olarak analiz edilmesi şeklinde yorumlanabilir.

İdrar Örneklerinin Toplanması

Geçerli ve tutarlı sonuç elde etmek için idrar örneklerinin de uygun şekilde toplanması gereklidir. Aksi taktirde yanıltıcı sonuçlar karşımıza çıkabilecektir. Erkek hastada kontaminasyonu önlemek için sünnet derisinin retraksiyonu ve glans ile üretral meanın temizlenmesi sonrası orta akım idrar örneği alınmalıdır.

Kadın hastalarda steril olarak alınmış idrar örneği elde etmek daha zordur. Labialar ayrıldıktan ve vajinal introitus ve eksternal üretral meatus temizlendikten sonra idrar örneği alınmalıdır. Tekrarlayan idrar yolu enfeksiyonu şüphesi veya antibiyotiğe dirençli enfeksiyon öyküsü olan kadın hastada, her zaman kateterize idrar örneği alınmalıdır.

Yenidoğan veya bebekten idrar örneği, bebeğin genital bölgesinin üzerine yapışkan yakalı steril bir plastik torba yerleştirerek alınmalıdır. Ancak bu torbalar kontaminasyonu gerçek idrar yolu enfeksiyonundan ayırt edemeyebilir. O yüzden gerekli durumlarda, suprapubik aspirasyon yoluyla idrar toplanabilir.

İdrarın Fiziksel ve Genel Muayenesi

Uygun şartlar sağlanarak alınan idrar örneği detaylı incelemeye girmeden önce görsel olarak incelenebilir. Görsel inceleme bile bizlere birçok konuda fikir verebilir. Görsel inceleme, idrarın renk ve bulanıklık açısından değerlendirmesini içerir.

Tipik olarak normal idrar rengi, ürokrom pigmenti varlığı nedeniyle soluk sarıdır. İdrar rengi en yaygın olarak konsantrasyon nedeniyle değişir. Bunun yanında birçok gıda, ilaç, metabolik ürün ve enfeksiyon anormal idrar rengi sebebi olabilir. Üroloji hekimi için önemli olan, anormal idrar renginin olası nedenlerinin farkında olmaktır. Örneğin, parlak kırmızı ya da pembe renk idrarda aktif kanama olabileceğini düşündürür. Mor veya kahverengi idrar eski bir kanamaya veya mesane içindeki pıhtıya işaret edebilir. Kahverengi veya kola renkli idrar, glomerüler kanama ve glomerüler hastalık belirtisi olabilir. İdrar analizinde gözlenebilecek renk değişiklikleri Tablo 1'de belirtilmiştir (Hanno PM, 1987)

Bulanık idrara neden olan en sık durumlar fosfatüri ve piyüridir. Daha az rastlanan durumlar olarak ise şilüri, lipidüri, hiperoksalüri ve hiperürikozüri sayılabilir.

Fosfatüri, alkali idrardaki fazla fosfat kristallerinin çökeldiği durumu tanımlamaktadır. Fosfatüri genellikle aralıklıdır ve yemeklerden sonra ortaya çıkabilir. Birçok hastanın ise asemptomatik olabileceği gözden kaçırılmamalıdır. Fosfatüri tanısı idrarın asetik asitle asidifikasyonuyla ya da idrar mikroskopisinde büyük miktarlarda amorf fosfat kristalleri gözlenerek konulur.

Piyüri, bulanık idrarın bir diğer yaygın nedenidir. Çok sayıda lökosit bulunması idrarın bulanıklaşmasına neden olur. Piyüri, idrarın koklanmasıyla (enfekte idrarın karakteristik keskin bir kokusu vardır) ya da idrar dipstick veya mikroskobik inceleme ile fosfatüriden kolayca ayırt edilir. Lökosit esteraz varlığı veya mikroskobik analizde lökositlerin tanımlanması piyüri için tanı koydurucudur.

Tablo 1. Anormal İdrar Renginin Sık Görülen Nedenleri

İdrar Rengi	Nedeni
Renksiz	Dilüe İdrar
	Aşırı Hidrasyon
Bulanık / Süte Benzer	Fosfatüri
	Piyüri
	Şilüri
Kırmızı	Hematüri
	Hemoglobinüri/Miyoglobinüri
	Pancar ve böğürtlendeki antosiyanin
	Kronik kurşun ve civa zehirlenmesi
	Fenolftalein
	Fenotiyazinler
	Rifampin
Turuncu	Dehidrasyon
	Fenazopiridin
	Sülfasalazin
Sarı	Normal
	Fenasetin
	Riboflavin
Yeşil-Mavi	Biliverdin
	İndikanüri (triptofan indol metabolitleri)
	Amitriptilin
	İndigo Karmin
	Metilen Mavisi
	Fenoller (örn. IV simetidin, IV prometazin)
	Resorsinol
	Triamteren
Kahverengi	Ürobilinojen
	Porfiria
	Aloe, bakla ve ravent
	Klorokin ve primakin
	Furazolidon
	Metronidazol
	Nitrofurantoin
Kahverengi-Siyah	Alkaptonüri (homogentisik asit)
	Kanama
	Melanin
	Tirozinoz (hidroksifenilpirüvik asit)
	Cascara, senna
	Metokarbamol
	Metildopa
	Sorbitol

Hanno PM,1987

İdrarın Kimyasal İncelenmesi

İdrar dipstick testi aracılığıyla idrarın; özgül ağırlık, pH, kan, protein, glikoz, ketonlar, ürobilinojen, lökosit esteraz ve nitrit pozitifliği açısından incelenmesini içerir.

Dipstick analizinde kafa karıştırabilecek bir ilaç fenazopiridindir (Pyridium). Fenazopiridin idrarı parlak turuncuya çevirir bu yüzden dipstick testinin sonucuna etki edebilir. İdrarda yüksek askorbik asit konsantrasyonlarının varlığında glukoz ve bilirubin için yanlış negatif sonuçlar görülebilir ancak bu durum hematüri değerlendirmesi açısından dipstick testini etkilemez. Alkali idrar, özgül ağırlık için yanlış düşük okumalara ve idrar proteini için yanlış negatif sonuçlara neden olabilir. Dipstick testinde yanlış sonuçların diğer yaygın bir nedeni miadı dolmuş veya uygun muhafaza edilmemeye bağlı reaktiflere maruz kalmış çubuklardır.

Özgül Ağırlık ve Osmolalite

İdrarın özgül ağırlığı dipstick ile kolayca belirlenebilir ve 1,001 ile 1,035 g/cm^3 arasında değişir. Özgül ağırlık genellikle kişinin hidrasyon durumunu yansıtır (Kavouras 2002). Anormal böbrek fonksiyonundan ve idrarda çözünen madde miktarından etkilenebilir. Özgül ağırlığın 1,008'den az olması seyreltik, 1.020'den büyük olması ise konsantre olarak kabul edilir.

Özgül ağırlığı azaltan durumlar arasında diüretikler, artan sıvı alımı, diabetes insipidus ve böbrek konsantrasyon yeteneğini azaltan diğer nedenler yer alır. Tersine, glikozürinin neden olduğu kontrolsüz diabetes mellitus, uygunsuz antidiüretik hormonun salgılanması ve dehidrasyona neden olan herhangi bir durumda özgül ağırlık artabilir. Bazı iyotlu kontrastların intravenöz enjeksiyonunun ve dekstran uygulamasının özgül ağırlığın 1,035'in üzerine çıkmasına neden olabileceği unutulmamalıdır.

Osmolalite, idrarda çözünen madde miktarının bir ölçüsüdür ve genellikle 50 ila 1200 mOsm/L arasında değişir. İdrar ozmolalitesi en yaygın olarak hidrasyon ile değişir ve özgül ağırlığı etkileyen aynı faktörler ozmolaliteyi de etkileyecektir. İdrar ozmolalitesi böbrek fonksiyonunun bir göstergesi olabilir ve herhangi bir anormal değer, böbrek yetmezliği için ek testlerle araştırılmalıdır.

pH

İdrar pH'ı 4,5 ila 8 arasında değişebilir; ortalama pH ise 5,5 ila 6,5 arasında bulunur. Dipstick test çubuğu, metil kırmızısı ve bromotimol mavisi

renklerini veren kolorimetrik indikatörler sayesinde 5 ila 9 pH aralığını ayırt edebilir. İdrar pH'sının 4,5 ile 5,5 arasında olması asidik olarak kabul edilirken pH'ın 6,5 ile 8 arasında olması alkali olarak kabul edilir.

Genel olarak, idrar pH'ı serumdaki pH'ı yansıtır. Metabolik veya solunumsal asidozu olan hastalarda idrar genellikle asidiktir; tersine, metabolik veya solunumsal alkalozu olan hastalarda idrar alkalidir. Renal tübüler asidoz (RTA) bu kurala bir istisna teşkil eder. Hem tip I hem de II RTA'lı hastalarda serum asidiktir, ancak idrarda sürekli bikarbonat kaybı nedeniyle idrar alkalidir. Tip II RTA'daki şiddetli metabolik asidozda idrar asidik hale gelebilir, ancak tip I RTA'da şiddetli metabolik asidozda bile idrar her zaman alkalidir.

İdrar pH ölçümü, idrar yolu enfeksiyonu (İYE) ve üriner taş hastalığının tanı ve tedavisinde de faydalıdır. İYE olduğu düşünülen hastalarda, pH değeri 7,5'ten yüksek olan alkali bir idrar, çoğunlukla Proteus olmak üzere üre parçalayan bir organizma ile enfeksiyonu düşündürür. Üreaz üreten bakteriler amonyağı amonyum iyonlarına dönüştürerek idrar pH'ını belirgin şekilde yükseltir ve kalsiyum magnezyum amonyum fosfat kristallerinin çökelmesine neden olur. Kristalizasyon staghorn taş ile sonuçlanabilir (Li, Chou et al. 2009, Lai, Chang et al. 2021).

Ürik asit ve sistin taşı olan hastalarda idrar pH'ı genellikle asidiktir. İdrarın alkalinizasyonu her iki durumda da tedavinin önemli bir parçasıdır ve takipte idrar pH'sının sık sık izlenmesi gerekir.

Hematüri

Normal idrar büyük büyütme alanında 3'ten az eritrosit içermelidir. İdrar dipstick testinin hematüri açısından pozitif gelmesi; hematüri, hemoglobinüri veya miyoglobinüri olduğunu düşündürür. Hematüri, santrifüj edilmiş idrarın mikroskobik incelemesi ile hemoglobinüri ve miyoglobinüriden ayırt edilebilir. İncelemede çok sayıda eritrosit varlığı hematüri tanısını koydurur. Eğer eritrosit yoksa, serumun incelenmesi hemoglobinüri ve miyoglobinüriyi ayırt edecektir. Serbest hemoglobin idrarda ancak tüm haptoglobin bağlama bölgeleri doyduğunda ortaya çıkacaktır. Miyoglobinüride kastan salınan miyoglobin düşük molekül ağırlıklı ve suda çözünürdür. Haptoglobine bağlanmaz ve bu nedenle hemen idrarla atılır. Bu nedenle miyoglobinüride serum berrak kalır.

Hematürinin Ayırıcı Tanı ve Değerlendirilmesi

Nefrolojik veya ürolojik hastalığın erken belirti ve semptomlarından biri mikroskobik veya gross hematüridir. Mikroskobik idrar tahlili bulgularının yorumlanması ayırıcı tanıda yardımcı olabilir. Bu yorumlamayı yapabilmek istenecek ek ya da ileri tetkiklerin belirlenmesinde yol gösterici olacaktır.

Nefrolojik kökenli hematüri sıklıkla idrarda hücresel döküntülerle ilişkilidir ve neredeyse her zaman önemli proteinüri ile ilişkilidir. Ürolojik kökenli önemli gross hematürinin idrardaki protein konsantrasyonunu 100 ila 300 mg/dL veya dipstickte 2+ ila 3+ aralığına yükseltmesi olası değildir ve bu büyüklükteki proteinüri neredeyse her zaman glomerüler veya tubulointerstisyel böbrek hastalığına işaret eder. Santrifüj edilmiş idrar sedimentindeki eritrositlerin morfolojik değerlendirmesi de hematürinin nereden kaynaklandığının belirlenmesine yardımcı olur. Glomerüler hastalıktan kaynaklanan eritrositler tipik olarak dismorfiktir ve çok çeşitli morfolojik değişiklikler gösterir. Buna karşılık, tübülointerstisyel böbrek hastalığından kaynaklanan ve ürolojik kökenli eritrositler tek tip yuvarlak bir şekle sahiptir; bu eritrositler hemoglobinlerini ("hayalet hücreler") ihtiva edebilir veya etmeyebilir, ancak hücre şekli mutlaka yuvarlaktır.

Glomerüler Hematüri

Glomerüler hematüri, dismorfik eritrositler, eritrosit döküntüleri, proteinüri ve kahverengi veya kola renkli idrarın varlığı ile akla gelmektedir. Glomerüler hematürisi olan hastaların ileri değerlendirmesine ayrıntılı bir öykü ve muhtemelen nefroloji konsültasyonu ile başlanmalıdır. Çocuklarda ve genç erişkinlerde, genellikle erkeklerde, düşük dereceli ateş ve eritematöz döküntü ile birlikte görülen hematüri, immünoglobulin A (IgA) nefropatisi (Berger hastalığı) tanısını düşündürür. Ailede böbrek hastalığı ve sağırlık öyküsü ailesel nefrit veya Alport sendromunu düşündürür. Mikrositer anemi ile ilişkili hemoptizi ve anormal kanama Goodpasture sendromunun karakteristik özellikleridir ve döküntü ve artrit varlığı sistemik lupus eritematozusu düşündürür. Son olarak, yakın zamanda streptokokal üst solunum yolu veya cilt enfeksiyonu geçiren bir çocukta poststreptokokal glomerülonefritten şüphelenilmelidir.

Glomerüler Olmayan Hematüri

Böbrek kaynaklı nonglomerüler hematürinin tıbbi nedenleri tübülointerstisyel, renovasküler veya sistemik bozukluklara sekonderdir.

Nonglomerüler hematüride idrar tahlili, glomerüler hematüriden dairesel eritrositlerin varlığı ve eritrosit döküntülerinin yokluğu ile ayırt edilir. Sıklıkla önemli proteinüri ile ilişkilidir, bu da bu nefrolojik hastalıkları, ağır kanamalarda bile proteinüri derecesinin genellikle minimal olduğu ürolojik hastalıklardan ayırır.

Glomerüler hematüride olduğu gibi, dikkatli bir öykü sıklıkla tanının konulmasına yardımcı olur. Ailede hematüri veya kanama eğilimi öyküsü, daha fazla araştırılması gereken bir kan diskrazisi tanısını düşündürür. Ailede aralıklı hematüri ile ilişkili ürolitiyazis öyküsü, serum ve idrarda kalsiyum ve ürik asit ölçümleri ile araştırılması gereken kalıtsal taş hastalığına işaret edebilir. Ailede renal kistik hastalık öyküsü medüller sünger böbrek ve erişkin polikistik böbrek hastalığı için ileri radyolojik değerlendirme yapılmasını gerektirmelidir. Hematüri nedeni olarak papiller nekroz, şeker hastalarında, Afrikalı-Amerikalılarda (orak hücre hastalığı veya özelliğine bağlı) ve analjezik kullandığından şüphelenilen kişilerde düşünülmelidir.

İlaçlar, özellikle de antikoagülanlar hematüriye neden olabilir. Bununla birlikte, normal terapötik seviyelerdeki antikoagülasyon, hastaları hematüriye yatkın hale getirmez. Dolayısıyla, antikoagülan tedavi, hasta aşırı antikoagüle olmadığı sürece tek başına hematüri riskini artırıyor gibi görünmemektedir. Bu nedenle, antikoagülan kullanan hastalarda hematüri ilaca atfedilmemeli ve antikoagülan kullanmayan diğer hastalarda olduğu gibi uygun tetkik edilmelidir.

Egzersize bağlı hematüri, yakın zamanda aşırı veya uzun mesafeli koşu gibi şiddetli egzersiz öyküsü olan hastalarda görülebilir. Uzun mesafe koşucularında (>10 km), genellikle koşunun bitiminde görülür ve dinlenmeyle hızla kaybolur.

Vasküler hastalıklar da nonglomerüler hematüriye neden olabilir. Renal arter embolisi ve trombozu, arteriyovenöz fistüller ve renal ven trombozu hematüri ile sonuçlanabilir. Fizik muayenede şiddetli hipertansiyon, yan veya abdominal üfürüm veya atriyal fibrilasyon görülebilir. Bu tür hastalarda, renal vasküler hastalık için daha ileri değerlendirme yapılmalıdır.

Cerrahi ve ürolojik nedenlerden kaynaklanan nonglomerüler hematüri, idrar yollarının toplayıcı sisteminin patolojisini içerir. Yaygın nedenler arasında ürolojik tümörler, taşlar, benign prostat hiperplazisi ve idrar yolu enfeksiyonları yer alır.

Hem nonglomerüler medikal hem de cerrahi hematüride idrar tahlili, her ikisinin de dairesel eritrositlerle ve eritrosit döküntülerinin olmamasıyla karakterize olması bakımından benzerdir. Bununla birlikte, esansiyel hematüri, genellikle renal parankimal kaynaklı nonglomerüler hematüride bulunan önemli proteinürinin yokluğu ile akla gelmektedir. Bununla birlikte, proteinürinin glomerüler veya nonglomerüler böbrek hastalığında her zaman mevcut olmadığı unutulmamalıdır.

Proteinüri

Sağlıklı yetişkinler idrarla günde 80 ila 150 mg protein atarlar. İdrar tahlilinde proteinürinin kalitatif olarak saptanması, altta yatan böbrek hastalığı şüphesini artırmalıdır. Proteinüri renovasküler, glomerüler veya tubulointerstisyel böbrek hastalığının ilk belirtisi olabilir veya multipl miyelom gibi durumlarda anormal proteinlerin idrara taşmasını temsil edebilir. Proteinüri ayrıca böbrek dışı hastalıklara ikincil olarak ve yorucu egzersiz gibi çeşitli fizyolojik koşullara yanıt olarak da ortaya çıkabilir.

Proteinürinin nedeni üç kategoriye ayrılabilir: glomerüler, tübüler veya taşma. Glomerüler proteinüri en yaygın proteinüri türüdür ve glomerüler kapiller geçirgenliğin proteine, özellikle de albümine karşı artmasından kaynaklanır. Tübüler proteinüri, immünoglobulinler gibi düşük moleküler ağırlıklı normal filtrelenmiş proteinlerin yeniden emilememesinden kaynaklanır. Tübüler proteinüride, 24 saatlik idrarda protein kaybı nadiren 2 ila 3 g'ı aşar ve atılan proteinler albüminden ziyade düşük moleküler ağırlıktadır. Taşma proteinürisi altta yatan herhangi bir böbrek hastalığının yokluğunda ortaya çıkar ve anormal immünoglobulinlerin ve diğer düşük molekül ağırlıklı proteinlerin plazma konsantrasyonunun artmasından kaynaklanır.

Glukozüri ve Ketonüri

Glikoz ve keton için idrar testi, hastaların diabetes mellitus açısından taranmasında faydalıdır. Normalde, glomerüller tarafından süzülen glukozun neredeyse tamamı proksimal tübüllerde geri emilir. Normalde idrarla az miktarda glikoz atılabilse de, bu miktarlar klinik olarak önemli değildir ve dipstick ile tespit edilebilirlik seviyesinin altındadır. Ancak filtre edilen glukoz miktarı tübüler geri emilim kapasitesini aşarsa, glukoz idrarla atılır ve yağ çubuğunda tespit edilir. Renal eşik olarak adlandırılan bu değer yaklaşık 180 mg/dL serum glikozuna karşılık gelir; bunun üzerinde seviyesine ulaştığında idrarda glikoz tespit edilecektir.

Ketonlar normalde idrarda bulunmaz ancak vücuttaki karbonhidrat kaynakları tükendiğinde ve vücutta yağ parçalanması meydana geldiğinde ortaya çıkar. Bu durum en sık diyabetik ketoasidozda görülür ancak hamilelik sırasında ve açlık ya da hızlı kilo verme dönemlerinden sonra da ortaya çıkabilir.

Bilirubin ve Ürobilinojen

Normal idrarda bilirubin bulunmaz ve sadece az miktarda ürobilinojen bulunur. İki tür bilirubin vardır: direkt (konjuge) ve indirekt. Direkt bilirubin, bilirubinin glukuronik asit ile konjuge edildiği hepatositlerde yapılır. Konjuge bilirubin düşük moleküler ağırlığa sahiptir, suda çözünür ve normalde karaciğerden safra kanalları yoluyla ince bağırsağa geçer ve burada ürobilinojene dönüştürülür. Bu nedenle konjuge bilirubin, intrinsik hepatik hastalık veya safra kanallarının tıkanıklığı gibi patolojik durumlar dışında idrarda görülmez. İndirekt bilirubin yüksek moleküler ağırlıktadır ve serumda albümine bağlanır. Suda çözünmez ve bu nedenle patolojik durumlarda bile idrarda görülmez.

Ürobilinojen, konjuge bilirubin metabolizmasının son ürünüdür. Konjuge bilirubin safra kanallarından geçer ve burada normal bağırsak bakterileri tarafından ürobilinojene metabolize edilir. Normalde ürobilinojenin yaklaşık %50'si dışkı ile atılır ve %50'si enterohepatik dolaşıma geri emilir. Emilen ürobilinojenin küçük bir miktarı, yaklaşık 1 ila 4 mg/gün, hepatik alımdan kaçacak ve idrarla atılacaktır. Safra pigmentlerinin artmasına neden olan hemoliz ve hepatoselüler hastalıklar idrarda ürobilinojen artışına neden olabilir. Buna karşılık, safra kanalının tıkanması veya bağırsak florasını değiştirerek konjuge bilirubinin ürobilinojene dönüşümünü engelleyen antibiyotik kullanımı idrardaki ürobilinojen seviyelerini düşürecektir. Bu koşullarda serum konjuge bilirubin seviyeleri yükselir.

Lökosit Esteraz ve Nitrit Testleri

Lökosit esteraz aktivitesi idrarda beyaz kan hücrelerinin varlığını gösterir. İdrarda nitrit bulunması bakteriüriyi kuvvetle düşündürür. Bu nedenle her iki test de hastaları İYE açısından taramak için kullanılmaktadır. Enfeksiyonu teşhis etmek için en doğru yöntem, piyüriyi tanımlamak için idrar sedimentinin mikroskobik incelemesi ve ardından idrar kültürüdür. Dipstick lökosit esteraz için pozitif ancak nitritler için negatifse, enfeksiyöz olmayan enflamasyon nedenleri düşünülmeli ve herhangi bir ampirik antibiyotik tedavisinden önce mikroskobik analiz ve idrar kültürü alınmalıdır.

Nitritler normalde idrarda bulunmaz, ancak birçok gram negatif bakteri türü nitratları nitritlere dönüştürebilir. Nitrit testi, 10^5 organizma/mL'den daha az organizma içeren idrar örneklerinde daha az doğru sonuç vermektedir. Lökosit esteraz testinde olduğu gibi, yanlış-pozitif nitrit testinin başlıca nedeni kontaminasyondur.

İdrar Mikroskopisi

İdrar sedimentinin mikroskobik analizi hem düşük güçlü (×100 büyütme) hem de yüksek güçlü (×400 büyütme) lenslerle yapılmalıdır. En az 10 ila 20 mikroskobik alan analiz edilmelidir. İdrar sedimenti mikroskobik olarak hücreler, döküntüler, kristaller, bakteriler, maya ve parazitler açısından incelenmelidir.

Eritrosit morfolojisi yüksek güçlü büyütme (HPF) altında belirlenebilir. Dairesel eritrositler genellikle yuvarlak veya çentikli bir kontur ile eşit bir hemoglobin dağılımına sahipken, dismorfik eritrositler minimal hemoglobin ve düzensiz sitoplazma dağılımı ile düzensiz şekillidir.

Lökositler genellikle düşük güçlü büyütme altında tanımlanabilir ve yüksek güçlü büyütme altında kesin olarak teşhis edilebilir. Erkeklerde HPF başına 1 veya 2 lökosit ve idrar örneğinin vajinal sekresyonlarla kontamine olabileceği kadınlarda HPF başına 5 lökosit bulunması normaldir. Daha fazla sayıda lökosit genellikle idrar yollarında enfeksiyon veya enflamasyona işaret eder.

Epitel hücreleri idrar sedimentinde yaygın olarak gözlenir. Skuamöz hücreler sıklıkla kadın idrar örneklerinde tespit edilir ve üretranın alt kısmından, ergenlik sonrası kadınlarda trigondan ve vajinadan elde edilir. Skuamöz epitel hücreleri büyüktür, yaklaşık bir eritrosit büyüklüğünde merkezi küçük bir çekirdeğe sahiptir ve ince granülariteye sahip düzensiz bir sitoplazmaya sahiptir. Transizyonel epitel hücreleri idrar yolunun geri kalanından kaynaklanabilir.

Silendir, renal tübülde oluşan ve tübüler lüminal içeriği matriks içinde hapseden bir protein koagulumudur. Tamm-Horsfall mukoproteini tüm renal asilendirlerin temel matriksidir. Tübüler epitel hücrelerinden kaynaklanır ve idrarda her zaman bulunur.

İdrardaki kristallerin tanımlanması taş hastalığı olan hastalarda özellikle önemlidir çünkü etiyolojinin belirlenmesine yardımcı olabilir. Normal hastalarda başka tür kristaller görülebilse de, sistin kristallerinin

tanımlanması sistinüri tanısını koydurur. Asidik idrarda çöken kristaller arasında kalsiyum oksalat, ürik asit ve sistin bulunur. Alkali idrarda çöken kristaller arasında kalsiyum fosfat ve üçlü fosfat (struvit) kristalleri bulunur. Kolesterol kristalleri idrarda nadiren görülür ve idrar pH'ı ile ilişkili değildir. Lipidüride ortaya çıkarlar ve damlacık şeklinde kalırlar.

Normal idrar bakteri içermemelidir; kontamine olmamış taze bir numunede bakteri bulunması İYE'nin göstergesidir. Her HPF 1/20.000 ila 1/50.000 mL arasında görüntülendiğinden, HPF başına görülen her bakteri 30.000/mL'den fazla bakteri sayımı anlamına gelir. Bu nedenle, HPF başına 5 bakteri yaklaşık 100.000/mL'lik koloni sayısını yansıtır. Bu, temiz alınmış bir numunede İYE tanısı koymak için kullanılan standart konsantrasyondur (Jenkins, Fenn et al. 1986). Ancak bu seviye yalnızca kadınlar için geçerli olmalıdır. Erkek bir hastadan uygun şekilde toplanan orta akım örneğinde herhangi bir bakteri bulunması idrar kültürü ile daha ayrıntılı olarak değerlendirilmelidir.

İdrarda bulunan en yaygın maya hücreleri Candida albicans'tır. Mayaların bikonkav oval şekli eritrositler ve kalsiyum oksalat kristalleri ile karıştırılabilir, ancak mayalar karakteristik tomurcuklanma ve hifleri ile ayırt edilebilir. Mayalar en sık diabetes mellituslu hastaların idrarında veya vajinal kandidiyazisli kadınlarda kontaminant olarak görülür.

Trichomonas vaginalis kadınlarda sık görülen bir vajinit ve bazen de erkeklerde üretrit nedenidir. Trikomonatlar, düşük güç altında hızla hareket eden kamçılara sahip büyük hücrelerdir. Schistosoma hematobium, Orta Doğu ve Kuzey Afrika ülkelerinde son derece yaygın olan bir idrar yolu patojenidir. İdrarın incelenmesi, terminal sivri uçlu karakteristik parazitik yumurtaları gösterir.

KAYNAKLAR

Hanno PM, Wein AJ. A clinical manual of urology. Norwalk, CT: Appleton-Century-Crofts; 1987:67.

Jenkins, R. D., et al. (1986). "Review of urine microscopy for bacteriuria." JAMA **255**(24): 3397-3403.

Kavouras, S. A. (2002). "Assessing hydration status." Curr Opin Clin Nutr Metab Care **5**(5): 519-524.

Lai, H. C., et al. (2021). "Association between urine pH and common uropathogens in children with urinary tract infections." J Microbiol Immunol Infect **54**(2): 290-298.

Li, W. M., et al. (2009). "Association of body mass index and urine pH in patients with urolithiasis." Urol Res **37**(4): 193-196.

Queremel Milani DA, Jialal I. Urinalysis. [Updated 2023 May 1]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan.

MİKROSKOPİK HEMATÜRİ

Volkan SELMİ

- Kurum Bilgisi: Yozgat Bozok Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı, Yozgat/TÜRKİYE
- ORCID: 0000-0003-2605-9935
- Mail: volkanselmi@hotmail.com

GİRİŞ

Üroloji günlük pratiğinde geniş yer tutan hematüri idrarda kan bulunması anlamına gelmektedir ve kabaca gros hematüri (GH) ve mikroskopik hematüri (MH) olarak ayrılabilir. Altta yatan sebeplere bakıldığında malignitelerden idrar yolu enfeksiyonlarına (İYE), üriner sistem taş hastalığından nefrolojik hastalıklara, bazı durumlarda ise fizyolojik olaylara bağlı ortaya çıkabilmektedir. Bu kadar geniş bir yelpazeyi içeren durumlar göz önüne alındığında etiyolojinin saptanması önem arz etmektedir. Zira malignite gibi durumlar hastanın hayatını tehdit edici sonuçlara yol açabileceğinden tanıda ve müdahalede gecikmemek hayati derecede önemlidir. Bu yüzden öncelikli olarak malignite düşünülerek mikroskobik hematüri ile karşılaşılan hastada ne gibi tanısal testler yapılması gerektiği, tedavi ve takip şemalarının nasıl olması gerektiği gözden kaçırılmamalıdır.

Tanım ve Etiyoloji

Mikroskobik hematüri, idrar tahlilinde veya idrar mikroskobisinde 3 eritrosit/HPF veya üzerinde eritrosit bulunması olarak tanımlanır. Hematüri aralıklı veya devamlı olabilir ve ürolojik değerlendirmelerin %20'sinden fazlasını oluşturduğu tahmin edilen en yaygın ürolojik tanılardan biridir. Gerçekten de tarama çalışmaları, değerlendirilen sağlıklı gönüllüler arasında MH prevalans aralığının %2,4-%31,1 olduğunu kaydetmiştir (Davis, Jones et al. 2012). Ürolojik etiyolojiler incelendiğinde; malignite, enfeksiyon, inflamasyon, taş hastalığı, benign prostat hiperplazisi (BPH) ve konjenital veya edinsel anatomik anormallikler yer almaktadır. Ayırıcı tanıda jinekolojik kanama kaynakları, miyoglobinüri veya bazı gıda ve ilaçların alımından kaynaklanan idrar pigmentasyonu ile karıştırılabilir.

Tanı ve Tedavi

Gros hematürili hastaların sistoskopi, üst sistem görüntüleme ve üriner sitoloji ile değerlendirilmesi gerektiği konusunda fikir birliği olsa da, MH söz konusu olduğunda mevcut kılavuzlar arasında önemli değişkenlikler bulunmaktadır (Faraday, Hubbard et al. 2009, Matulewicz, DeLancey et al. 2017). Örneğin, Amerikan Üroloji Birliği (AUA) Kılavuzu, 35 yaş üstü MH'li tüm hastalarda bilgisayarlı tomografi (BT) ürografi ve sistoskopi önermektedir (Davis, Jones et al. 2012).

Mikrohematürisi olan hastalarda, etiyolojiyi saptamak için detaylı bir anamnez alınmalı ve fizik muayene yapılmalıdır. Malignite için risk faktörleri dikkatle değerlendirilmelidir. Aile öyküsü, mesleki maruziyet, ilaç veya

madde kullanımı gibi durumlar titizlikle sorgulanmalıdır. Mikrohematürisi olan hastalar değerlendirilirken yanlışa düşülen bir başka husus da hastanın antiplatelet veya antikoagülanlar kullanması yüzünden hematürinin bu ajanlara bağlanmasıdır. Hangi ajanı kullandığı fark etmeksizin bu hasta grubu da antiplatelet veya antikoagülan kullanmayan hastalarla aynı şekilde değerlendirmelidir. Bu hasta grubunda, normal popülasyon ile benzer oranda ürolojik malignite saptanmaktadır.

İdrar yolu enfeksiyonu da hematüriye sebep olan benign bir durumdur. İYE'na bağlı hematürisi olduğu düşünülen hastalarda, uygun tedavi sonrası hematürinin ortadan kaybolduğundan emin olmak için tedaviyi takiben mikroskobik değerlendirme ile birlikte bir idrar tetkiki yapmalıdır. Mikrohematürisi olan hastalarda herhangi bir nefrolojik böbrek hastalığı olasılığı gözden kaçırılmamalıdır. Proteinüri, dismorfik RBC'ler, hücresel dökümler veya böbrek yetmezliği olan hastalarda hematüriye neden olabilecek tıbbi böbrek hastalığı olabilir. Bu nedenle, bu özelliklere sahip hastalar bir nefroloji uzmanına yönlendirilmelidir. Bu hastalar nefrolojik açıdan incelenirken, eşlik eden ürolojik patolojiyi varlığını sorgulamak için ürolojik değerlendirme yine de yapılmalıdır.

Risk Sınıflaması

Amerikan Üroloji Birliği mikrohematürisi olan hastaların ilk değerlendirilmelerinin ardından, bu hastaların genitoüriner malignite açısından düşük, orta veya yüksek riskli olarak kategorize edilmesi gerektiğini belirtmektedir. Genitoüriner malignite açısından risk kriterleri Tablo 1'de belirtilmiştir.

Tablo 1. Risk Sınıflaması

Düşük	Orta	Yüksek
• Kadın yaşı <50; Erkek yaşı <40 • Hiç sigara içmemiş veya <10 paket yıl • Tek bir idrar tahlilinde 3-10 RBC/HPF • Ürotelyal kanser için risk faktörü yok	• 50-59 yaş arası kadınlar; 40-59 yaş arası erkekler • 10-30 paket yıl • Tek bir idrar tahlilinde 11-25 RBC/HPF • Önceden değerlendirme yapılmamış ve 3-10 RBC/HPF olan düşük riskli hasta • tekrarlanan idrar tahlilinde • Ürotelyal kanser için ek risk	• Kadınlar veya Erkekler 60 yaş • >30 paket yıldan fazla • Tek bir idrar tahlilinde >25 RBC/HPF • Gros hematüri öyküsü

Mevcut risk sınıflandırma sistemleri dikkate alındığında genel olarak ürotelyal karsinom riski; düşük riskli kabul edilenler için <%1, orta riskli kabul edilenler için %1-2 ve yüksek riskli kabul edilenler için %10 veya daha fazla olarak tahmin edilmektedir (Koo, Lee et al. 2016, Tan, Sarpong et al. 2018).

Üriner Sistem Değerlendirmesi

Mikroskopik hematürisi olan hastaların klinik olarak değerlendirilmesi, malignite açısından risk sınıflandırması göz önünde bulundurularak yapılması önemlidir. Düşük riskli hasta grubunda, sonraki sürecin tayini açısından hastalar da karar verme aşamasına dahil edilmeli ve durum hasta ile paylaşılarak olasılıklar anlatılmalı ve nihai karar hasta ile verilmelidir. Altı ay içinde idrar analizinin tekrarlanması veya tanısal işlemlere sistoskopi ve renal ultrason ile devam edilmesi seçenekleri hasta ile paylaşılmalı ve yapılacak işleme karar verilmelidir.

Düşük riskli bir MH hastasında malignite tanısı koyma olasılığı çok düşük olduğu, tanısal testlerin yanlış pozitif gelme ihtimali ve sonrasındaki potansiyel morbiditeler göz önünde tutulmalıdır. Ayrıca, sistoskopi mesane tümörlerinin teşhisi için mevcut standardı temsil etse de, hastaya verebileceği potansiyel rahatsızlıklar ve anksiyetenin yanı sıra düşük İYE riski ve sağlık sistemi açısından maliyete de sebep olan nispeten invaziv bir işlemdir. Bütün bunlar göz önüne alındığında, bazı düşük riskli hastaların ilk MH teşhisi sırasında detaylı malignite araştırmasına alınması yerine altı ay içerisinde idrar analizinin tekrar edilmesi önerilmektedir.

Başlangıçta sistoskopi veya üst sistem görüntülemesi yapılmamasını tercih eden ve tekrarlanan idrar testinde MH olduğu tespit edilen düşük riskli hastalar orta veya yüksek riskli olarak yeniden sınıflandırılmalıdır. Bu tür hastalarda risk sınıflaması değişeceğinden sistoskopi ve üst üriner sistem görüntülemesi yapılmalıdır.

İlk değerlendirmede veya takip eden değerlendirmelerde malignite açısından orta riskli olarak sınıflandırılan MH hastalarında sistoskopi ve renal ultrason yapılmalıdır. MH hastaları üzerinde yapılan çalışmalar, değerlendirme sırasında ürolojik bir malignite tespit edildiğinde, en sık bulunan kanserin mesane kanseri olduğunu göstermiştir. Mesane kanserini tanımlamada görüntülemenin duyarlılığı düşükken, sistoskopinin duyarlılığı %98'dir. Bu nedenle, orta riskli MH hastalarında sistoskopi yapılmalıdır. Üst üriner sistem görüntülemesinin seçimiyle ilgili olarak, renal ultrason, aksiyal

görüntülemeye kıyasla renal kortikal tümörler için daha düşük maliyetle ve daha az riskle (örn. iyonize radyasyon, intravenöz kontrast reaksiyonları ve yanlış pozitif sonuçlar) yeterli duyarlılık ve özgüllüğe sahiptir.

Malignite açısından yüksek riskli olarak sınıflandırılan MH'li hastalarda ise sistoskopi ve aksiyel üst üriner sistem görüntülemesi yapılmalıdır. Üst üriner sistem görüntülemesi için herhangi bir kontrendikasyon yoksa, multifazik BT ürografi yapılmalıdır. Kontrendikasyon varsa MR ürografi kullanabilir. Her iki tetkik için de kontrendike durumlar mevcut ise kontrastsız aksiyal görüntüleme veya renal ultrason ile birlikte retrograd piyelografi kullanılabilir.

Yüksek risk kriterlerini karşılayan hastaların ürotelyal kanser teşhisi için yeterli risk altında olduğu sonucuna dayanarak, kullanımı için herhangi bir kontrendikasyon yoksa BT ürografi tercih etmek hem renal parankimi hem de ürotelyumu değerlendirmek için olanak sağlamaktadır. Ayrıca BT ürografi sayesinde malignitelerin tanısı haricinde üriner sistem taşları ve anatomik anormallikler dahil olmak üzere bir dizi ek bulgu da tanımlanabilir.

Kontrastlı BT'nin kontrendikasyonları arasında kronik böbrek hastalığı ve iyot bazlı kontrasta karşı alerji yer almaktadır. Bu tür hastalarda alternatif bir görüntüleme yöntemi olarak manyetik rezonans (MR) ürografi önerilmektedir. Hamile hastalar özellikli hasta grubu olduğundan ve gebe hastaların çok azı yüksek risk grubuna gireceğinden, gebelik sırasında MH için başlangıçta renal ultrasonografi çekilmesi ve doğumdan sonra çok fazlı BT veya MR ürografi ile değerlendirilme yapılması önerilmektedir.

BT ve MR ürografi için kontrendikasyonları olan hastalarda, böbrek korteksini değerlendirmek için kontrastsız BT veya böbrek ultrasonu ve ürotelyumu değerlendirmek için retrograd piyelografi (RPG) ile böbrek korteksinin görüntülenmesi sağlanabilir.

Mikrohematüri etiyolojisi araştırılırken mesane patolojileri değerlendirmesinde standart olarak beyaz ışık sistoskopisi uygulanır. Beyaz ışık sistoskopisinin karsinoma in situyu (CIS) saptanmasındaki güvenilirliğinin papiller tümörlere göre daha az olduğu ve yanlış negatif oranının %20'ye kadar çıktığı akılda tutulmalıdır. Beyaz ışığın yanında, daha önce mesane kanseri tanısı konmuş hastalarda mesane kanserinin saptanmasını ve rezeksiyonunu iyileştirmek için mavi ışık sistoskopisi gibi farklı sistoskopik tekniklerin geliştirilmiştir. Gerçekten de mavi ışık sistoskopisi, mesane kanserli hastalarda beyaz ışık sistoskopisine kıyasla CIS

ve papiller tümörlerin daha iyi tespit edilmesinin yanı sıra hastalık nüksünde azalma da dahil olmak üzere çeşitli faydalarla ilişkilendirilmiştir (Fradet, Grossman et al. 2007, Stenzl, Burger et al. 2010). Ancak ilk kez değerlendirilen, daha önce tanı almamış hastalar tetkik edilirken beyaz ışık sistoskopisi kullanılmalıdır.

Daha önce renal ultrason ile değerlendirilen ancak net tanıya ulaşılamamış inatçı veya tekrarlayan mikrohematürisi olan hastalarda, ek görüntülemeler yapılabilir. Renal ultrason, renal korteksin değerlendirilmesini sağlarken, üreter patolojisini, özellikle de üst üriner sistem transizyonel hücreli kanserlerini saptama hassasiyeti düşüktür. Daha önce renal ultrason yapılmış olan inatçı veya tekrarlayan MH'li hasta, nadir görülmesine rağmen üst üriner sistem transizyonel hücreli kanser tanısı olasılık dahilindedir. Bununla birlikte, bu vakalarda BT ürografi, MR ürografi veya RPG gibi ürotelyumun tanımlanmasını içeren daha ileri görüntülemeler uygulanabilir.

Ailesinde renal hücreli karsinom öyküsü veya bilinen bir genetik renal tümör sendromu olan mikrohematüri hastalarında, risk kategorisine bakılmaksızın üst üriner sistem görüntülemesi yapılmalıdır. Renal hücreli karsinom (RCC); von Hippel-Lindau, Birt-Hogg-Dube, Herediter Papiller RCC, Herediter Leiomyomatozis Renal Hücreli Kanser, Tübero-skleroz gibi çeşitli genetik sendromlarla ve ailesel RCC öyküsüyle ilişkilidir. Ailesel öyküsü olan mikrohematürili hastalarda da risk sınıflaması yapılmaksızın üst üriner sistem görüntülemesi yapılması önerilmektedir.

İdrar Belirteçleri

Malignite saptamak amaçlı bazı idrar belirteçleri bulunmaktadır. Kullanımları yaygın olmasa da bazı durumlarda tanısal amaçlı kullanımlarına başvurulabilinir. Ancak mikrohematüri hastalarının ilk değerlendirmesinde idrar sitolojisi veya idrar bazlı tümör belirteçleri kullanılmamalıdır.

Mikroskopik hematürili hastaların ilk değerlendirmesinde idrar sitolojisi veya idrar bazlı tümör belirteçlerinin kullanılması önerilmemektedir. Çünkü idrar sitolojisi veya idrar belirteçlerinin rutin kullanımının mesane kanserinin tespitini artıracağına dair yeterli kanıt bulunmamaktadır. Literatürde, DETECT I çalışmasına hematüri ile başvuran 3.556 hasta (%30,3 MH, %69,7 GH) alınmış ve bunların 567'sine (%15,9) idrar sitolojisi yapılmıştır.115 Pozitif/atipik idrar sitolojisinin 0,688 ROC ile %57,7 duyarlılık, %94,9 özgüllük, %35,7 PPV ve %97,9 NPV'ye sahip olduğu

bildirilmiştir. Ayrıca, tek başına şüpheli bir idrar sitolojisi testine dayanarak hiçbir mesane kanseri veya UTUC tanısı konulmamıştır. Dolayısıyla, bugüne kadar elde edilen veriler, normal sistoskopi ve görüntüleme ortamında sitolojinin nadiren kanseri tanımladığını göstermektedir (Tan, Sarpong et al. 2019). İlk değerlendirmede herhangi bir patoloji saptanamamış inatçı mikroskopik hematüri şikayeti olan hastalarda irritatif işeme semptomları veya in situ karsinom tanısı için idrar sitolojisi incelemesi yapılabilir.

Sitolojinin rol oynayabileceği alanlardan biri de CIS'in daha iyi tespit edilmesidir. Özellikle, beyaz ışık sistoskopinin bazı mesane kanserlerini, özellikle de CIS'i tespit etmekte başarısız olabileceği kabul edilmiştir. Bu nedenle, irritatif işeme semptomları veya CIS için diğer risk faktörleri olan inatçı MH hastalarında sitolojinin bir rolü olabilir.

Takip

Mikroskopik hematüri nedeniyle değerlendirilen ve değerlendirme sonucu negatif olan hastalara 12 ay içinde tekrar idrar tahlili tekrarı yapılabilir. Daha önce değerlendirmesi negatif olan ve ardından yapılan idrar tahlili de negatif olan hastalarda mikrohematüri için daha fazla değerlendirme yapılması gerekmemektedir. Daha önce negatif hematüri değerlendirmesi yapılan ve tekrarlanan idrar tahlili sırasında inatçı veya tekrarlayan mikrohematürisi olan hastalar için, ek değerlendirme ihtiyacına ilişkin ortak karar verme sürecine hasta da katılmalı ve hastayla birlikte karar verilmelidir. Daha önce negatif hematüri değerlendirmesi olan ve, mikrohematüri derecesinde belirgin artış, gros hematüri veya yeni ürolojik semptomlar gelişen hastalar için ise ileri değerlendirme tetkikleri yapılmalıdır.

Negatif bir hematüri değerlendirmesinin tamamlanmasından sonra hastaları takip etme kararı verilirken birçok husus göz önünde bulundurulmalıdır. Bu hususlar arasında daha önce teşhis edilmemiş bir ürolojik malignitenin veya klinik olarak önemli bir ürolojik durumun daha sonra tespit edilme potansiyelinin yanı sıra, hastanın ilk değerlendirmesinin ardından yeni ortaya çıkabilecek bir maligniteyi veya klinik olarak önemli bir ürolojik durumu tespit etme potansiyeli de yer almaktadır. Bu potansiyel hususları değerlendirmek için takipte yeni bir idrar analizi yapılmalıdır. Bu kontrol tetkiki yapılırken teşhis edilmemiş bir malignite mevcutsa uzun süreli gecikmelerden kaçınmak için, ilk değerlendirmeden sonraki 12 ay içinde yapılması önerilmektedir. Takipte idrar analizıı negatif olan hastalara, malignite riskinin çok düşük olması nedeniyle daha fazla hematüri

değerlendirmesi yapılmasına gerek yokken, inatçı MH'si olan hastalar bakımda sonraki adımlara ilişkin ortak karar vermeyi hak etmektedir. Bir hastanın klinik durumundaki önemli değişiklikler hastanın yeniden değerlendirilmesi gerekliliğini doğurmaktadır.

Benign prostat hiperplazisi ve frajil yüzey damarları olanlar, Randall plakları ve non-obstruktif taşları olanlar, pelvik organ prolapsusu veya vajinal atrofisi olan kadınlar gibi MH nedenleri devam eden ve müdahale gerektirmeyebilecek hastalar, MH'nin malign nedenleri bu diğer oluşumların varlığı ile maskelenebileceğinden özel bir zorluk teşkil eder. Sonuç olarak, inatçı veya tekrarlayan hematürisi olan hastalarda ileri değerlendirmenin zamanlaması ve bileşenlerine ilişkin ortak karar verme sürecinde klinisyenlerin yargıları ve hasta tercihleri kritik önem taşımaktadır.

KAYNAKLAR

Davis, R., et al. (2012). "Diagnosis, evaluation and follow-up of asymptomatic microhematuria (AMH) in adults: AUA guideline." J Urol 188(6 Suppl): 2473-2481.

Faraday, M., et al. (2009). "Staying at the cutting edge: a review and analysis of evidence reporting and grading; the recommendations of the American Urological Association." BJU Int 104(3): 294-297.

Fradet, Y., et al. (2007). "A comparison of hexaminolevulinate fluorescence cystoscopy and white light cystoscopy for the detection of carcinoma in situ in patients with bladder cancer: a phase III, multicenter study." J Urol 178(1): 68-73; discussion 73.

Koo, K. C., et al. (2016). "Diagnostic impact of dysmorphic red blood cells on evaluating microscopic hematuria: the urologist's perspective." Int Urol Nephrol 48(7): 1021-1027.

Matulewicz, R. S., et al. (2017). "Dipstick Urinalysis as a Test for Microhematuria and Occult Bladder Cancer." Bladder Cancer 3(1): 45-49.

Stenzl, A., et al. (2010). "Hexaminolevulinate guided fluorescence cystoscopy reduces recurrence in patients with nonmuscle invasive bladder cancer." J Urol 184(5): 1907-1913.

Tan, W. S., et al. (2018). "Can Renal and Bladder Ultrasound Replace Computerized Tomography Urogram in Patients Investigated for Microscopic Hematuria?" J Urol 200(5): 973-980.

Tan, W. S., et al. (2019). "Does urinary cytology have a role in haematuria investigations?" BJU Int 123(1): 74-81.

PROSTAT TEDAVİSİNDE GÜNCEL UYGULAMA VE YAKLAŞIMLAR

Hakan ŞIĞVA

- Kurum Bilgisi: Van Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Üroloji Bölümü, Van/TÜRKİYE
- ORCID: 0000-0003-1587-6796
- Mail: hakansigva@gmail.com

PROSTAT ANATOMİSİ

Prostat; mesane alt yüzeyinden ürogenital diaframa dek ters piramite benzer anterior duvara doğru ilerleyen proksimal üretrayı kapsayacak halde subperitoneal uzanır. Bazalde mesane ile süreklilik halinde iken, apekste ürogenital diaframda biter. Anterior duvarı retropubik mesafenin anterior duvarını yaparken, arka yüzünde rektumdan rektovezikal fasya ile ayrışır. Alt dış duvarı levator ani fasyası üstündedir. Vezikülоseminalisler üstte ve arka duvarda bulunurlar (Arnıcı & Elhan, 2006).

Prostat gerçek ve fibröz yalancı kapsüle sahiptir. Gerçek kapsül prostat çevresinde ince konnektif dokudan oluşmuştur. Yalancı kapsül üç fasya tabakasınca oluşturulur: anterior, lateral ve posterior fasya. Anterolateral fasya gerçek kapsülle doğrudan süreklilik göstermektedir.

Lateralde fasya levator fasya ile birleşir. Prostatik venöz pleksus gerçek ve psödo kapsül arasında seyreder (Lee, Akin-Olugbade & Kirschenbaum, 2011).

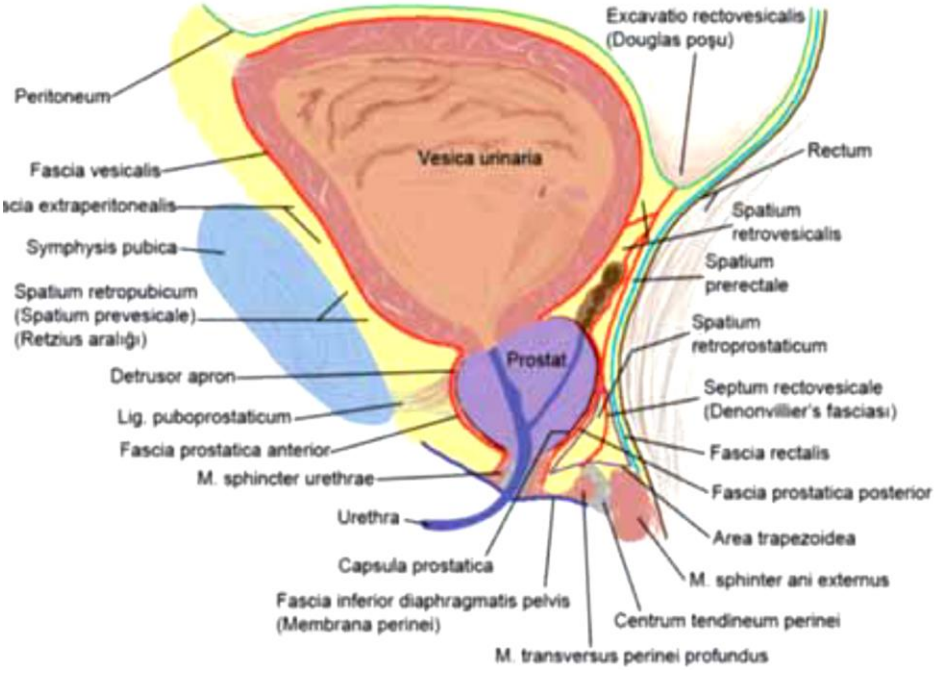
Prostatik kapsül apekste ve ejakulatuar kanalların girdiği alanda anatomik farklılık bulundurur. Prostatik arterler, venler ve kavernöz sinirler Nörovasküler demet olarak isimlendirilir ve prostatın posterolateralinde saat 5-7 arasında seyreder ve apekste ve bazalde prostat içine dallar oluşur. Penetre dalların kapsüle girdiği bu yerler ekstraprostatik tümör metastazı için de anatomik bir yol yapar (Smith, 2013).

Prostat komşulukları; anteriorda simfiz pubis, posteriorda rektum, süperiorda mesane ve inferiorda ürogenital membrandan, lateralde prostatik venöz pleksus ve levatör aniden oluşmuştur. Atardamarları internal iliak arter dalı olan inferior vesikal arterin prostatik dalından, bazen orta rektal arterlerden oluşur. Venöz drenajı; prostatik venöz pleksus yoluyla pudendal pleksusla birleşerek derin dorsal venlere ve internal iliak venlere, bazen "Batson" vertebral venöz pleksusa, lenfatik drenajı obturator ve iç iliak nodlara, bazen eksternal iliak ve presakral ve paraaortik lenflere olurken, sinirleri ise S2-4 parasempatik ve L1-2 sempatik sinir pleksusundan oluşur (Myers, 2001).

McNeal'ın insan prostatında yaptığı detaylı araştırmaların sonucunda glandüler yapı üç zon gruplandırmıstır: periferal zon (prostatın %70'i), santral zon (prostatın %25'i) ve transizyonel zon (prostatın %5'i) (10). Non-glandüler doku (fibromüsküler stroma) preprostatik üretranın anterior duvarında çevre dokular ile arasındaki boşluğu doldurur (Carroll ve ark., 2002).

Periferik zon çoğunlukla glandüler yapılar içeren en büyük kısmıdır. Apikal, posterior ve lateral prostatik dokunun çoğunluğunu oluşturur. Verumontanumun distalinde apekse gidildikçe üretrayı doğrudan periferik zon kaplar.

Prostat kanserlerinin yaklaşık % 70'inden fazlası periferik zondan geliştiği görülmüştür. Bezin periferinde olmasından ve rektal ampulla komşuluğunda geniş posterior yüzünün olması sebebiyle bu durum, parmakla rektal muayene esnasında patolojinin bulunma olasılığı artar. Bunun yanı sıra sert nodüllerin, bezdeki sıcaklık artışı ve duyarlılık gibi başka semptomlar da tanımlanabilir.



Şekil 1. Prostat Anatomisi

PROSTAT BEZİ HASTALIKLARI

Prostat hastalıkları, özellikle 50 yaşın üzerindeki erkeklerde yaygındır.

Prostat sorunları her yaştan erkekte, özellikle 50 yaş üzeri erkeklerde oldukça yaygındır. Prostat sorunları, basit iltihaptan kansere kadar değişebilir. Yaşlandıkça, prostatınız büyür ve problemlerin gelişmesi daha olası hale gelir.

En yaygın üç prostat hastalığı türü şunlardır:

• Benign Prostat Hiperplazisi (BPH)

• Prostat İltihabı (Prostatit)

• Prostat Kanseri

Benign Prostat Hiperplazisi (BPH)

Benign prostat hiperplazisi (BPH) her açıdan önemi giderek artan bir sağlık sorunu olarak karşımıza çıkmaktadır. Her şeyden önce gelişmekte olan ülkeler de dahil olmak üzere toplumların yaşlanmakta olduğu ve buna paralel olarak ileri yaş grubunda görülen hastalıkların da gerek sıklık gerekse de maliyet açısından çarpıcı rakamlara ulaştığı görülmektedir. Bu bağlamda BPH da halk sağlığı açısından giderek artan bir öneme sahiptir (Wei, Calhoun & Jacobsen, 2005; Boyle ve ark., 2003).

Benign prostat hiperplazisi semptomları ani sıkışma hissi, sık idrara çıkma, düşük idrar akımı gibi problemleri içeren mesane dolum ve miksiyon zorluklarıdır (Abrams ve ark., 2003).

BPH yaşlanmaya bağlı bir hastalık olduğundan, erkekler yaşlandıkça insidans ve prevalans artar, birçok araştırmaya rağmen kesin neden hala tartışmalıdır. Genetiğin, androjenlerin, hormonların, sitokinlerin, kemokinlerin ve kök hücrelerin rolüne ilişkin teorilerin tümü ileri sürülmüştür. Bazı teorilerin hastalığın sürdürülmesi için gerekli olduğu düşünülüyor; ancak henüz başlatıcı faktör üzerinde bir fikir birliğine varılamamıştır.

BPH tedavisinde konservatif yaklaşımdan cerrahi tedaviye kadar uzanan birbirinden farklı birçok tedavi yaklaşımları olabilmektedir. Günlük üroloji pratiğinde BPH tanı ve tedavisi geniş bir yere sahiptir ve tüm poliklinik başvurularının %23'ünü oluşturmaktadır. Her yıl 12,2 milyon BPH hastası değerlendiriliyor ve bu hastaların %54,8'ine tıbbi tedavi, %35'ine takip ve %1,1'ine ise cerrahi tedavi uygulanıyor (Amerson, 2015).

Özellikle 50 yaş üstü erkeklerde idrara çıkma ile ilişkili semptomların genel tıbbi öyküde özel olarak ele alınması gerekir. Bunları depolama semptomları ve işeme semptomları olarak ayırmak, ilaç tedavisinin seçiminde yardımcı olur (Gravas & Melekos, 2009). İdrar retansiyonu, tekrarlayan veya kalıcı idrar yolu enfeksiyonları (İYE), böbrek fonksiyon bozukluğu veya şüpheli malignite gibi komplikasyonlar her zaman hastanın bir uzman

tarafından daha ileri değerlendirme için sevk edilmesini gerektirir (Chapple, 2015).

BPH'den kaynaklanan orta ila şiddetli AÜSS'si (AUASI skoru 8 veya daha yüksek) veya hasta tarafından rahatsız edici olduğu düşünülen hafif AÜSS'si olan erkeklere farmakolojik tedavi önerilebilir. BPH için 2 ana ilaç sınıfı, alfa-adrenerjik blokerler ve 5-alfa redüktaz inhibitörleridir. PDE-5 inhibitörü tadalafil ayrıca BPH tedavisi için Gıda ve İlaç İdaresi (FDA) tarafından onaylanmıştır. Birçok erkek AÜSS'yi tedavi etmek için alternatif tedavinin kullanılmasıyla da ilgilenmektedir.

Prostat ve mesane boynunun düz kasları alfa-adrenerjik sinirlerin kontrolü altındadır. Bu sempatik sinir liflerinin uyarılması, düz kasın kasılması ve dinamik idrar tıkanıklığının artmasıyla ilişkilidir. Alfa-adrenerjik blokerler ("alfa blokerler") başlangıçta antihipertansif ajanlar olarak geliştirildi, ancak alfa-blokör doksazosinin kıyaslandığında daha yüksek felç ve kombine kardiyovasküler olay oranlarına sahip olduğunun bulunmasıyla gözden düştü.

Prostat dokusu hem testosteron hem de onun 5-alfa redüktaz enziminin etkisiyle üretilen metaboliti DHT tarafından uyarılır. 5-alfa redüktazın etkisinin bloke edilmesi, testosteronun androjen etkilerini korurken, DHT düzeylerini azaltarak prostat dokusunun uyarılmasını azaltma avantajına sahiptir. Mevcut 5-alfa redüktaz inhibitörleri, finasterid ve dutasterid, prostat boyutunu %25'e kadar azaltır ve AUASI skorunu 4 ila 5 puan azaltır.

Ölümcül olmayan BPH'nin 5ARI'lerle tedavisinin bir sonucu olarak, altta yatan herhangi bir yüksek dereceli prostat kanserinin (BPH'ye ek olarak), kötü huylu ve ölümcül hastalığa doğru daha hızlı ilerlemesi muhtemeldir. Ayrıca 5ARI'lerin uzun süreli kullanımının erkeklerde cinsel işlev kaybı, nörolojik ve psikolojik sorunlar gibi önemli yan etkilere neden olabileceğine ve bazen tedavi durdurulduktan sonra bile devam ettiğine dair bazı kanıtlar vardır (Traish, 2015).

AÜSS tedavisi için bir takım bitkisel takviyeler denenmiştir. Belki de en kapsamlı şekilde araştırılanı saw palmetto (Serenoa repens) olmuştur, ancak 2012 Cochrane incelemesi bunun idrar akışını veya prostat boyutunu iyileştirmediği sonucuna varmıştır. Afrika erik kabuğu, mor kozalak çiçeği kökleri, ısırgan otu, Güney Afrika yıldız otu, çavdar poleni özü veya kabak çekirdeği gibi diğer takviyelerin kullanımını destekleyen yeterli kanıt yoktur.

Cerrahi Tedaviler

Prostat dokusunun rezeksiyonu, buharlaştırılması veya enükleasyonu yoluyla cerrahi yaklaşım, normalde ciddi semptomlar veya hastalık komplikasyonları için, üretranın iyi huylu prostat tıkanıklığının tedavisinde 'altın standart' olmayı sürdürüyor. Cerrahi risksiz değildir; başlıca sorunlar enfeksiyon, inkontinans, ejakülasyon disfonksiyonu ve erektil disfonksiyon (ED)'dur. Minimal invaziv prosedürler BPH için yeni ortaya çıkan bir tedavi koludur. Bu koldaki hastaların normalde tıbbi tedavilere yanıt vermeyen semptomları vardır, ancak invazif cerrahi prosedürlere girmek istememektedirler veya tıbbi olarak bu prosedürlere uygun değillerdir; ancak, tüm yöntemler için işlem sonrasında idrar retansiyonu, sıkışma inkontinansı ve pelvik ağrı raporlarıyla tamamen risksiz değildirler (Pham & Sharma, 2018).

HoLEP (prostatın holmium lazer enükleasyonu), ThuLEP (prostatın thulium lazer enükleasyonu) veya BipoLEP (prostatın bipolar enükleasyonu) gibi transüretral enükleasyon prosedürleri bu açıdan daha iyi bir güvenlik profiline sahiptir.

Prostatit

Akut bakteriyel prostatit, prostat bezinin pelvik ağrıya ve dizüri, idrar sıklığı ve idrar retansiyonu gibi idrar yolu semptomlarına neden olan ve ateş, titreme, bulantı, kusma ve halsizlik gibi sistemik semptomlara yol açabilen akut bir enfeksiyonudur. Gerçek insidans bilinmemekle birlikte, akut bakteriyel prostatitin tüm prostatit vakalarının yaklaşık %10'unu oluşturduğu tahmin edilmektedir.

Akut bakteriyel prostatit enfeksiyonlarının çoğu toplum kökenlidir, ancak bazıları üretral kateterizasyon ve sistoskopi gibi transüretral manipülasyon prosedürlerinden veya transrektal prostat biyopsisinden sonra ortaya çıkar.

Akut bakteriyel prostatitli hastalar sıklıkla akut başlangıçlı irritatif (örn. dizüri, sık idrara çıkma, idrara çıkma aciliyeti) veya obstrüktif (örn. tereddüt, eksik işeme, idrar yaparken zorlanma, zayıf akıntı) işeme semptomlarıyla başvurur. Hastalar suprapubik, rektal veya perineal ağrı bildirebilirler (Ramakrishnan & Salinas, 2010).

Başlangıçtaki ampirik antibiyotik tedavisi, şüphelenilen enfeksiyon şekline ve varsayılan enfeksiyona neden olan organizmaya göre

belirlenmelidir. Antibiyotikler, mümkünse kültür ve duyarlılık sonuçlarına göre ayarlanmalıdır (Nagy & Kubej, 2012).

Cinsel açıdan aktif olan 35 yaş altı erkekler ve yüksek riskli cinsel davranışlarda bulunan 35 yaş üstü erkekler, N. gonorrhoeae ve C. trachomatis'i kapsayan rejimlerle tedavi edilmelidir. Antibiyotik direnci açısından risk faktörleri olan hastalar, komplikasyon olasılığının yüksek olması nedeniyle geniş spektrumlu rejimlerle intravenöz tedavi gerektirir (Kim ve ark., 2014).

Prostat Kanseri

Prostat kanseri, 2020'de dünya çapında tahmini 1,4 milyon tanı ile erkeklerde en sık teşhis edilen ikinci kanserdir. Otopsi ile saptanan prostat kanseri sıklığı dünya çapında kabaca aynıdır (Culp ve ark., 2020).

Otopsi çalışmalarının sistematik bir incelemesi,30 yaşından küçük prostat kanseri prevalansının %5 olduğunu bildirmiştir.79 yaş üstü otopsi incelemelerinde % 59 bulunmuştur (Bell ve ark., 2015).

Prostat kanseri patolojisinde % 95 den fazla adenokarsinom görülmektedir. Prostat kanserinde % 5 den daha az oranda stromal, epitel veya ektopik hücrelerden kaynaklı tümörler görülmektedir (Reynard, 2013).

PSA 1990 yılında üroloji pratiğinde parmakla rektal muayene ile birlikte prostat kanseri tanısında sık kullanıma girmiştir. Bunun sonucunda erken başlangıçlı prostat kanseri saptamada tedavisinde takibinde yararlı olmuştur. Fakat PSA kansere özgü olmadığından dolayı bazı durumlarda serum PSA değeri artar. Bunlar; akut ve kronik prostatit, benign prostat hiperplazisi, ejakulasyon, retansiyon, üretral kateterizasyon gibi durumlardır (Kohestani, Chilov & Carlsson, 2018).

Güncel prostat kanseri teşhisinde standart kabul gören 10-12 kor örneklemeli transrektal sistematik biyopsinin tanı koyma derecesi yüksek değildir. Daha fazla kordan yapılan biyopsilerin komplikatif işlem olasılığınıda artırdığı bilinmektedir. Aynı zamanda klinik olarak önemsiz prostat kanserinin fazladan tanı konmasına ve bundan dolayı gereksiz tedavisi yapılmaktadır. Bundan dolayı prostatta yüksek gradeli ve klinik olarak anlamlı kanserin tanı konması ve tedavisinin planlanın yapılması önemli olmaktadır (Woo ve ark., 2017).

Prostat Kanserinde Tedavi

Prostat kanserinde tedavi 2 gruba ayrılabilir; lokalize olan prostat kanseri lokalize olmayan prostat kanseri.

Lokalize Prostat Kanserinde Tedavi

Klinik olarak organa lokalize prostat kanserinde tedavi aktif izlem, radikal prostatektomi, eksternal radyoterapi ve brakiterapi gibi seçeneklerdir.

Aktif İzlem

Lokalize hastalıkta, aktif tedaviden herhangi bir fayda için en az hastadan 10 senelik bir yaşam öngörüsü mecburi kabul görmektedir. Aktif izlem, klinik olarak lokalize prostat kanserli ve acil tedavi gerektirmeyen hastalarda gereksiz tedaviden kaçınmayı amaçlar, fakat aynı zamanda sonunda tedavi görenlerde iyileştirici tedavi için doğru zamanlamayı sağlamaktadır (Bruinsma ve ark., 2017). Hastalar, PSA testi, klinik muayene, MRG görüntüleme ve prostat biyopsilerinin tekrarlanmasından oluşan düzenli takip ile yapılandırılmış izlem programları aracılığıyla yakın gözetim altında tutulur.

Radikal Prostatektomi

Radikal prostatektomi operasyonu perineal ve retropubik yaklaşım olarak iki şekilde yapılabilmenin yanı sıra minimal invaziv olarak da laparaskopik ve robot yardımlı olarak yapılmaktadır. Tüm bu yaklaşımların amacı mümkün olduğunda pelvik organ fonksiyonunu korurken kanserin eradike edilmesidir (Adolfsson, 2008).

Radikal prostatektomi ameliyatında tüm prostatın kapsülü sağlam ve seminal veziküller ile çıkarılmasını ve ardından veziko-üretral anastomozu içerir. Dorsal venöz kompleksin (DVC) ve kavernöz sinirlerin anatomisinin iyi ortaya çıkarılması, mükemmel görselleştirmeye ve erektil fonksiyonun korunması için avantaj oluşturmuştur (Hatzinger ve ark., 2012).

Hastaya ameliyat öncesi pelvik taban egzersizi yapılması önerilmelidir. Yapılan bir çalışmada preoperatif pelvik taban egzersizleri post op üriner inkontinans üzerinde önemli iyileştirmeler yaptığı görülmüştür (Chang ve ark., 2016).

Operasyon öncesi hastalara profilaktik antibiyotik verilmesi uygundur. Spesifik antibiyotik seçimi üzerinde herhangi bir çalışma yoktur (Bonkat ve ark., 2022).

Radikal prostatektomi sırasında kanama en sık karşılaşılan intraoperatif komplikasyonlardan biridir. Bunun yanı sıra rektum hasarı, seminal vezikül diseksiyonu sırasında üreteral yaralanma ve pelvik lenf nodu diseksiyonu sırasında obturator sinir hasarı diğer oluşabilecek komplikasyonlardandır. Ameliyat sonrasında geç dönemde oluşan kanama, emboli, inkontinans, anastomoz kaçağı, lenfosel de diğer bazı komplikasyonlar olarak sıralanmaktadır (Ficarra ve ark., 2012).

Radyoterapi ve Brakiterapi

Lokalize prostat kanseri tedavi seçeneklerinden biri de radyoterapidir. Radyoterapi radikal prostatektomi operasyonuna alternatif tedavi şekli olarak uygulanmış olup literatürde radikal prostatektomi operasyonu ile kür açısından benzer sonuçları olduğu görülmüştür. Radyoterapinin lokalize prostat kanseri tedavisindeki sonuçlarını değerlendirirken, prostat kanseri ve doz ilişkisi mutlaka gözden kaçırılmamalıdır (Heemsbergen ve ark., 2014). Brakiterapi, prostata kalıcı olarak implante edilen radyoaktif tohumları kullanılmaktadır. Düşük doz hızlı brakiterapi, orta riskli prostat kanseri ve yüksek riskli hastalarda radyoterapi ile kombine edilebilir (Morris ve ark., 2017).

KAYNAKLAR

Abrams P, Cardozo L, Fall M et al. (2003). The standardisation of terminology in lower urinary tract function: report from the standardisation sub-committee of the International Continence Society. Urology; 61:37-49.

Adolfsson, J. (2008). Watchful waiting and active surveillance: the current position. BJU Int,. 102: 10.

Amerson, D. (2015, September). UroLift for BPH: changing the game in BPH care. In AACU State advocacy conference.

Arnıcı K, Elhan A. (2006). Anatomi 1. cilt, 4. baskı. Ankara-Güneş Kitabevi. 136-7, 174-9, 318, 334-6, 342.

Bell, KJ, et al. (2015). Tesadüfi prostat kanseri prevalansı: Otopsi çalışmalarının sistematik bir incelemesi. Int J Kanser. 137: 1749.

Bruinsma, S.M., et al. (2017). Expert consensus document: Semantics in active surveillance for men with localized prostate cancer - results of a modified Delphi consensus procedure. Nat Rev Urol,. 14: 312.

Bonkat, G., et al. (2022). EAU Guidelines on Urological Infections. Edn. presented at the 37th EAU Annual Congress Amsterdam 2022. EAU Guidelines Office, Arnhem, The Netherlands.

Boyle P, Robertson C, Mazzetta C, Keech M, Hobbs FD, Fourcade R, Kiemeney L, Lee C; UrEpik Study Group. (2003). The prevalence of lower urinary tract symptoms in men and women in four centres. The UrEpik study. BJU Int.; 92: 409-14

Carroll PR, Grossfeld GD. Anatomy. Rogers RS, Carroll PR, Tanagho E. (2002). Prostate Cancer. 1st ed. Canada: BC Decker Inc.: 82- 91

Chang, J.I., et al. (2016). Preoperative Pelvic Floor Muscle Exercise and Postprostatectomy Incontinence: A Systematic Review and Meta-analysis. Eur Urol,. 69: 460.

Chapple, C. R. (2015). Lower urinary tract symptoms in men: management. Natl. Inst. Health Care Excellence.

Culp, MB, et al. Prostat Kanseri İnsidansı ve Mortalite Oranlarında Son Küresel Modeller. Eur Urol, 2020. 77: 38.

Ficarra V, Novara G, Ahlering TE, Costello A, Eastham JA, Graefen M, et al. Systematic review and meta-analysis of studies reporting potency rates after robot-assisted radical prostatectomy. Eur Urol. 2012;62 (3):418-30.

Gravas S, Melekos MD. (2009). Male lower urinary tract symptoms: how do symptoms: guide our choice of treatment? Curr Opin Urol.;19:49–54.

Hatzinger, M., et al. [The history of prostate cancer from the beginning to DaVinci]. Aktuelle Urol, 2012. 43: 228

Heemsbergen WD, Al-Mamgani A, Slot A, Dielwart MF, Lebesque JV. (2014). Long-term results of the Dutch randomized prostate cancer trial: impact of dose-escalation on local, biochemical, clinical failure, and survival. Radiotherapy and Oncology.;110(1):104-9.

Kim SH, Ha US, Yoon BI, et al. (2014). Microbiological and clinical characteristics in acute bacterial prostatitis according to lower urinary tract manipulation procedure. J Infect Chemother.;20(1):38-42.

Kohestani K, Chilov M, Carlsson SV. Prostate cancer screening-when to start and how to screen? Transl Androl Urol. 2018;7 (1):34-45.

Lee, C. H., Akin-Olugbade, O., & Kirschenbaum, A. (2011). Overview of prostate anatomy, histology, and pathology. Endocrinology and metabolism clinics of North America, 40(3), 565-75.

Morris, W.J., et al. Androgen Suppression Combined with Elective Nodal and Dose Escalated Radiation Therapy (the ASCENDE-RT Trial): An Analysis of Survival Endpoints for a Randomized Trial Comparing a Low-Dose-Rate Brachytherapy Boost to a Dose-Escalated External Beam Boost for High- and Intermediate-risk Prostate Cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2017. 98: 275.

Myers RP. (2001). Practical surgical anatomy for radical prostatectomy. Urol Clin North Am 28:473–90.

Nagy V, Kubej D. (2012). Acute bacterial prostatitis in humans: current microbiological spectrum, sensitivity to antibiotics and clinical findings. Urol Int.;89(4):445-450.

Pham H, Sharma P. Emerging, newly-approved treatments for lower urinary tract symptoms secondary to benign prostatic hypertrophy. Can J Urol 2018; 25: 9228–37

Ramakrishnan K, Salinas RC. Prostatitis: acute and chronic. Prim Care. 2010;37(3):547-563.

Reynard J. Oxford Handbook of Urology Third edition. 2013:302-4

Smith, D.R. (2013). Smith and Tanagho's general urology. McGraw Hill Professional.

Traish A. The impact of the 5-alpha-reductase inhibitors on male sexual function and psychological wellbeing. Curr Sex Health Rep 2015; 7: 2010–9

Wei JT, Calhoun E, Jacobsen SJ. Urologic diseases in America project: benign prostatic hyperplasia. J Urol. 2005; 173: 1256-61.

Woo S, Suh CH, Kim SY, Cho JY, Kim SH (2017). Diagnostic performance of prostate imaging reporting and data system version 2 for detection of prostate cancer: a systematic review and diagnostic meta-analysis. Eur Urol 72(2):177–188

PATELLOFEMORAL ARTİRİT

Bilgehan OCAK

- Kurum Bilgisi: Ortopedi ve Travmatoloji Ana Bilim Dalı, Tıp Fakültesi, Kütahya Sağlık Bilimleri Üniversitesi Evliya Çelebi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kütahya/ TÜRKİYE
- ORCID: 0000-0001-7930-0775
- Mail: bilgeocak@gmail.com

Süleyman Kaan ÖNER

- Kurum Bilgisi: Ortopedi ve Travmatoloji Branşı, Ağrı Patnos Devlet Hastanesi Ağrı/TÜRKİYE
- ORCID: 0000-0002-4333-0582
- Mail: skaanoner@gmail.com

GİRİŞ

Diz eklemi artiriti geleneksel olarak tibia ile femur arasındaki kompartmanları etkileyen bir hastalık olarak akla gelmektedir ancak patellofemoral (PF) eklemden de izole olarak artirit olabilir. Çoğunlukla kadınlarda görülür ve medial taraf lateral taraftan daha çok etkilenmektedir. Merdiven inip çıkarken veya yerden bir ağırlık kaldırırken oluşan diz ön ağrısı patellofemoral artirit için yaygın bir semptomdur. Radyolojik olarak lateral grafi ve merchant grafisi tanı için gereklidir. MR ve BT ise kondrosit hasarını tanımlamak için faydalı olabilir. Etiyolojisinde patellofemoral eklemi oluğunu oluşturan troklear yüzey problemleri etkili olmaktadır. Tedavisi konservatif tedavi ile başlanır. Konservatif tedavisinin yetersiz olduğu durumlarda cerrahi tedavi olarak trokleoplasti, osteotomiler, patellofomarol artroplasti veya total diz artroplastisi gibi seçenekler bulunmaktadır.

Etiyoloji

Patellanın eklem kıkırdağı kollajen ve glikozaminoglikanlardan oluşur (Mow ve ark., 1980). Eklem içinde içindeki basınç, eklem kıkırdağının koruyucu etkisinden ve kıkırdak yüzeylerinin düşük sürtünme katsayısından büyük ölçüde sorumludur. Patellofemoral eklem yüzeyinin çatlaklar, yarıklar ve benzeri nedenlerle bozulması, sürtünme katsayısını arttırmakta ve patellofemoral eklem artiriti oluşumunu hızlandırmaktadır. Sürtünme katsayısının artması ile beraber kollajen lifleri üzerine binen yük artmakta bu da kıkırdak hasarına neden olmaktadır (Ateshian ve ark., 2005).

Patellofemoral kıkırdak hasarının biyolojik veya mekanik nedenleri olabilmektedir. Eklem içi romatizmal veya inflamasyona nedene olabilecek hastalıklar izole patellofemoral artirit nedeni olabilir. Mekanik nedenler ise dizin diğer kompartmanların da artirite neden olabilecek eklem kapasitesinden daha fazla yüke maruz bırakan tüm durumlardır. Dizilim bozuklukları, tekrarlayan aşırı diz hareketleri, displaziler, künt travma, obezite önemli etiyolojik faktörlerdir (Grelsamer, Stein, 2005). Yapılan araştırmalar özellikle kadınlarda obezitenin patellar kıkırdak dokuyu hasarını arttırdığını ve PF artiritin oluşmasında önemli katkı sağladığını göstermektedir (Hussain ve ark., 2017). Diz eklemi fleksiyona gelirken patellar kıkırdak yüzeyi değişen yer ve oranlar ile yük altında kalmaktadır. Diz fleksiyon hareketinin erken evrelerinde patellanın proksimal kısmı yük altında kalırken hareketinin son evrelerinde ise distal kısmı yük altında kalmaktadır. İnsan vücudunun en kalın kıkırdak dokusuna (5mm) sahip patellanın orta kısmı hareket boyunca en çok yük altında olan kısımdır (Grelsamer & Weinstein, 2001).

Birbiri ile uyumsuz iki yüzeyin birbirine sürtünmesi yüzeyler üzerine anormal sürtünme kuvvetine neden olur. Femur trokleasının anormal yüzeyi, dizilim bozukluğu, displastik oluşu patellofemoral eklemde artirit gelişmesine neden olabilir (Iwano ve ark., 1990).

Patellofemoral Artiritin Tanısı

Patellofemoral artirit tanısı için ağrı değerlendirilmesi gereken semptomların başında gelir. Cerrahın öncelikle bu ağrının kaynağını doğru bir şekilde tanımlaması gerekir. Çok sayıda durum ağrıyı dizin ön kısmına yönlendirebilir. Bu durumlar arasında aşırı kullanım, anormal patella eğimi, plikalar, nöromalar, tendinit, sinovit ve patella içindeki fokal lezyonlar yer alır. Ayrıca ağrı dizin herhangi bir yerinden ya da kalça, omurga gibi uzak bölgelerden de yansıyabilir. Ağrıyı radyografide, manyetik rezonans (MR), bilgisayarlı tomografi(BT) görüntüleme taramasında veya yapılan fizik muayene yardımı ile diz eklemindeki patolojiler değerlendirilebilir ve ayırıcı tanı konulabilir.

Her ne kadar MR, BT, artroskopi gibi ileri teknoloji görüntüleme yöntemleri geliştirilmiş olsa dahi patellofemoral artiritin tedavisinde henüz tatmin edici bir ilerleme kaydedilememiştir (Niskanen ve ark., 2001).

İzole patellofemoral artriti olan bir hasta merdiven inip çıkarken veya oturur vaziyetten ayağa kalkarken tipik olarak diz ön ağrısı tarifler (Cartier ve ark., 2005). Ancak düz zeminde yürürken izole patellofemoral artiriti olan hastaların %80'i 1 km'den fazla yürüyemediklerini bildirmektedir (Dejour & Allain, 2010). Hastanın ağrısı dinlenir pozisiyonda veya ayakta iken devam etmesi patellofemoral artirit dışındaki nedenleri akla getirmelidir. Radikulpatiler, nöroma, refleks sempatik distrofi, daha nadir olarak tümör, enfeksiyon ve stres kırıkları akla gelmedilir.

Fizik muayenede, cerrah hastayı ayakta ve yürüme pozisyonunda gözlemlemeli, patella, ayak pronasyonu ve diğer diz önü ağrısına neden olabilecek nedenlere bakmalıdır. Kalçanın patolojik durumları diz önü ağrısı olarak ortaya çıkabileceğinden, hasta otururken veya sırtüstü yatarken kalçalar gerginlik, sinovit ve eklem iltihabı belirtileri açısından değerlendirilmelidir. Dizi değerlendirirken, muayeneyi yapan kişi bir nöroma veya tendiniti tespit etmek için yumuşak dokuların hafif palpasyonuyla başlamalıdır. Bu özellikle önemlidir çünkü mevcut hiçbir görüntüleme yöntemi bu koşulları öngörülebilir bir şekilde ortaya çıkarmamaktadır. Fizik muayene sırasında tanı konulamaz ise tamamen gözden kaçabilir. Patellar eğimin varlığının veya

yokluğunun fizik muayenede belirlenmesi gerekir çünkü birçok görüntüleme raporu bunu fark etmemektedir (Grelsamer, 2000). İzole patellofemoral artiriti olan bir hastanın fizik muayenesinde en önemli faktör patellanın lateral fasetinde ağrı olmasıdır. Muayene eden kişi bunu, parmaklarını patellanın lateral (veya medial) sınırının altına hafifçe kıvırarak değerlendirir. Klinik olarak anlamlı patellofemoral artrit durumunda bu durum ağrıya neden olur (Grelsamer, 2000).

İzole patellofemoral artiritli bir hastanın radyolojik değerlendirilmesine en önemli grafi Merchant radyografisidir. Sağlıklı bir dizde çekilen Merchant grafisinde patella ile altta yatan troklea arasında temas olmaması zorunludur. Merchant ve ark. Hasta supin pozisyonda yatarken dizlerini 45°' lik bir diz fleksiyon açı ile pozisyonlanmış dizlerinin altına yerleştirilen çekim cihazı ile patellofemoral eklem aralığını gösteren bir radyografi tanımlamışlardır (Merchant ve ark., 1974). Ancak 30° gibi daha küçük açılar, patellofemoral eklemin daha proksimal kısmının görüntülenmesine izin verdikleri için daha çok tercih edilirler. Sağlıklı bir dizde çekilen Merchant grafisinde patella ile altta yatan troklea arasında temas olmaması zorunludur. Troklear displaziler en sık proksimalde olduğundan kompartmanın bu kısmının görüntülenmesi zorunludur. Her ne kadar iyi hazırlanmış bir Merchant radyografisi yerine manyetik rezonans görüntüleme veya bilgisayarlı tomografi seçilebilse de, bunlar maliyetli yöntemler olup röntgen ile benzer sonuçları vermektedir.

İzole patellofemoral artirit önemli bir diz ağrısı nedenidir ancak artiritin patellofemoral eklem ile izole olup olmadığı veya başka nedenler ile olan ilişkisi araştırılmalıdır. Eklem hattında hassasiyetin olmaması, femoratibial artritin bulunmadığına dair yeterli kanıt değildir ve hastadan tam bir radyolojik değerlendirmeyi istemeyi ihmal etmemelidir. Muayenesi yapılan hastanın anterior-posterior, lateral, Merchant ve Rosenberg radyografileri muhakkak görüntülenmelidir (Maldague & Malghem,1985). Uygun şekilde yapıldığında ayakta Rosenberg görünümü, femur ve tibia arasında herhangi bir örtüşme olmadığı ve çentik açıkça görülebildiği için femorotibial kompartmanların merkezi ve arka taraflarında lokalize olan artriti ortaya çıkarır.

Manyetik rezonans görüntüleme, bilgisayarlı tomografi ve artroskopi gibi tanısal ve tedaviye yönelik yöntemler diz ekleminin her komponentinin ve kıkırdak dokunun yanında menisküs, damar-sinir gibi çevre yapılarının da değerlendirilmesinde yararlı olabilir.

Tartışmalı bir konu, patellofemoral artritin artık izole olarak kabul edilememesinden önce, diğer kompartmanlarda artritik olmayan kıkırdak değişikliklerinin (örneğin, kısmi kalınlık defektleri) ne ölçüde artirit tanısı dışında değerlendirilebileceğidir. Corpe ve ark. femorotibial eklemin izole tek kompartmanlı artritini değerlendiren çalışmalarında femorotibial tek kompartmanlı diz protezi ameliyatı geçirmiş hastalarla yapılan bir çalışmada, tedavi edilmeyen kompartmanlardaki dağınık, tam kalınlıkta olmayan kıkırdak değişikliklerinin sonuçları etkilemediğini belirtmişlerdir. Bu bulguların patellofemoral ekleme uyarlanıp uyarlanamayacağı bilinmemektedir (Corpe & Engh, 1990).

Patellofemoral artrit, subklinik inflamatuar artritin hafif bir yansıması olabilir. Romatoid artrit gibi inflamatuar durumlar için serum analizi gereklidir ve Amerika Birleşik Devletleri'nde Lyme hastalığı için enfeksiyon araştırması da düşünülmelidir (Steere ve ark., 1977).

Patellofemoral Artiritin Tedavisi

Cerrahi Dışı Tedavi

Patellofemoral artiritli hastaların çoğu birinci basamak tedavi olarak ameliyatsız bir yaklaşımla tedavi edilebilir. Buna aktivite modifikasyonu, ilaçlar, kilo kontrolü, fizik tedavi, besin takviyeleri ve viskosuplementasyon dahildir. Aktivite değişikliği, çömelme, duvarda kayma ve büyük adımlardan kaçınmanın yanı sıra egzersiz sırasında ağrının olması halinde egzersize ara verme veya tamamen kaçınılması gerektiği yönündeki tavsiyeleri içerir. İlaçlar, antiinflamatuar ilaçları ve analjezikleri tek başına veya kombinasyon halinde içerir. Fizik tedavinin zorluğu diz etrafındaki yapıların ağrıya neden olmadan güçlendirilmesi ve esnetilmesidir. Su egzersizleri bu açıdan faydalı olabilir. Patellofemoral artrit durumunda kullanılan dizlik, patellofemoral eklem üzerindeki doğrudan baskıyı en aza indirmek için ön tarafında bir açıklık içermelidir. Besin takviyelerinin artrit tedavisinde faydalı olduğu kesin olarak bulunmamıştır, ancak glukozamin gibi maddelerin güvenli olduğu görülmektedir. Ön çalışmalar eklem içi viskosuplementasyon takviyesinin potansiyel olarak faydalı olduğunu göstermektedir (Clarke ve ark., 2005).

Cerrahi Tedavi

Lateral Retinakuler Gevşetme

PF osteoartriti genellikle diğer deformitelerle, özellikle de troklear displazi veya alt ekstremitedeki deformiteli dizilim ile ilişkilidir, dolayısıyla

izole lateral retinakular Gevşetme (LRG) tatmin edici olmayan sonuçlara yol açabilir. Aderinto ve Cobb, LRG ile tedavi edilen izole PF osteoartiriti olan bir grup hasta üzerinde retrospektif bir çalışma yürüttüler (Aderinto & Cobb, 2002). Sonuçlar ümit verici değildi; ortalama 31 aylık takipten sonra hastaların %42'si memnun değildi. Yazarlar, bu prosedürün, PF veya total diz replasmanı gibi büyük ameliyatlardan önce ağrının geçici olarak hafifletilmesini sağlamak amacıyla yalnızca sınırlı sayıda hasta seçiminde endike olduğu sonucuna vardı. Christensen izole PF osteoartriti ile tedavi edilen iki hasta grubunu karşılaştıran bir çalışma yayınladı (Christensen, Søballe & Snerum, 1988). Grup I'deki hastalarda tekrarlayan patella subluksasyonu mevcutken, grup II'deki hastalarda herhangi bir instabilite semptomu yoktu. 4,5 yıllık bir takip değerlendirmesinde, patellar instabilitesi olmayan hastalarda LRG sonuçları anlamlı derecede daha iyiydi, ancak hastaların yalnızca %24'ü iyi klinik sonuçlar bildirdi. Yazar, konservatif tedaviye yanıt vermeyen PF dejenerasyonu olan hastalarda LRG'nin iyi bir geçici tedavi olduğu sonucuna varmıştır. Osborne iki hasta grubunda gerçekleştirilen LRG'nin klinik sonuçlarını karşılaştırdı: grup A, derece I ve II PF kondromalazisi olan hastaları içerirken grup B, derece III ve IV PF kondromalazisi olan hastaları içeriyordu. Sonuçlar sadece grup A'da semptomlarda iyileşme olduğunu gösterdi, ancak 3 yıllık takipten sonra bu hastalarda semptomlarının tekrarladığı görüldü (Osborne & Fulford, 1982).

Total Diz Artroplastisi

Diz kapağı yenilemeyi de içeren geleneksel total diz artroplastisi, mevcut ve gelecekteki tüm artrit kaynaklarını ortadan kaldırır. Her ne kadar erken dönemde başarısızlıklar bildirilmeye devam edilse de birçok diz protezi tasarımının ömrü mükemmeldir ve geçmişte rapor edilen on ila on beş yıldan daha uzun ömrü olabilir (Sugimoto, 2005). İzole patellofemoral artriti tedavi etmek için patella yüzey artroplastisisi ile total diz protezi sonrası ortalama 7,4 yıl boyunca takip edilen elli üç hasta üzerinde yapılan bir çalışmada Laskin ve van Steijn, karşılaştırıldığında ortalama 122° hareket açıklığı kaydettiler. Üç kompartman hastalığı olan ayrı bir hasta grubunda 117° ile elli üç hastanın %81'inde (kırk üç) iyi ila mükemmel sonuç elde edildi (Laskin & van Steijn 1999).

Total diz protezinde patella yüzey artroplastisisi, patella artritli olsa bile tartışmalı bir konudur. Bir dizi cerrah, diz protezi ameliyatı sırasında patellanın rutin olarak yüzeyde bırakılmadığını bildirmiştir. Thompson ve ark. izole patellofemoral artritli otuz bir hastada, tanım gereği ağrının yalnızca

patellofemoral eklemden gelebileceği, patellar yüzey yenileme olmadan otuz üç total diz replasmanı gerçekleştirerek bu kavramı en uç noktaya taşıdılar (Thompson ve ark., 2001). Ameliyat sonrası yirmi ayda, yirmi bir dizde ağrısızdı ve on iki dizde ara sıra ağrı vardı. Ortalama fleksiyon aralığı 104° idi. Hiçbir hastada revizyon ameliyatı gerekmedi.

Total diz artroplastisinin başarısına rağmen birçok cerrah, bunun sağlıklı dokudan çok büyük bir fedakarlık olduğunu ve esas olarak tek kompartmanı içeren hastalığı olan bir hasta için çok büyük bir cerrahi işlem olduğunu düşünmektedir.

Tibial Tüberkül Anterior Osteotomisi

Patellofemoral ağrının, yetersiz kıkırdağa uygulanan yüklerin sonucu olduğu varsayılırsa, bu yüklerin azalmasının ağrının azalmasına yol açabileceği mantıklıdır. Bu, tibial tüberkülü daha anterior bir pozisyona getirerek ağrı ve artiriti önlemek için kullanılabilir. Bununla birlikte, subkondral gerilimleri değerlendirirken bu yüklerin uygulandığı temas alanının boyutu dikkate alınmalıdır. Gerçekte, Lewisalen ve arkadaşlarının belirttiği gibi, kuvvetlerin azalması mutlaka gerilimlerin azalmasına yol açmayabilir. Bu nedenle, yalnızca kuvvetleri değerlendiren çalışmalar klinik açıdan anlamlı veriler sağlayamayabilir (Lewallen ve ark., 1990).

Maquet, tibial tüberkülü 2,5 cm kadar yükselten kendi adını taşıyan ameliyatıyla, tibial tüberkülü öne doğru hareket ettiren bir prosedür geliştiren ilk kişiydi. İn vitro çalışmalara dayanarak, Ferguson ve ark. daha sonra Maquet'in ameliyatında tibial tüberkülün sadece 1,27 cm yükseltildiği bir varyasyon önerdiler (Ferguson ve ark., 1979).

Ferrandez ve ark. tibial tüberkülün yükselmesinin, özellikle 1 cm'den yüksek olduğunda patellanın proksimal kısmındaki stresi paradoksal olarak artırabileceğini belirtmişlerdir (Ferrandez ve ark., 1989). İn vitro ölçümler kullanılarak hem Nakamura ve ark. hem de Ferrandez ve ark. patellofemoral stres açısından >1 cm'lik bir yüksekliğin ters etki yarattığını buldu (Nakamura, Ellis & Seedhom, 1985).

Maquet ameliyatının, en önemlisi cilt nekrozu, osteotomi parçasının çatlaması, patellar tendinit ve tibial tüberkül seviyesinde ağrılı bir çıkıntının gelişmesi gibi bir dizi komplikasyonla ilişkili olduğu bildirilmektedir (Schepsis, DeSimone & Leach, 1994). Bu problemler büyük ölçüde yükseltilmiş osteotomi parçasının uzatılmasıyla çözülmüştür, çünkü bu, belirli bir yükseklik için gerekli açılanmayı en aza indirir.

Maquet ameliyatı çok çeşitli patellofemoral rahatsızlıklar için kullanıldığından ve sonuçlar her zaman ağrının etiyolojisi veya artritin spesifik lokasyonu ile ilişkili olmadığından patellofemoral artrit ameliyatının klinik sonuçlarının belirlenmesi zor olabilir. Heatley ve ark., patellofemoral artrit için Maquet ameliyatıyla tedavi edilen 14 dizden altısının ameliyattan altı yıl sonra iyi ila mükemmel, üçünün orta ve beşinin kötü olarak derecelendirildiğini belirtmişlerdir (Heatley, Allen & Patrick, 1986). Jenny ve ark. çeşitli rahatsızlıklar nedeniyle Maquet ameliyatı geçirmiş olan 65 hastayı değerlendirmişler ve patellofemoral artritli 48 hastanın ortalama 11 yılda en iyi sonuçlara sahip olduğunu bulmuşlardır (Jenny ve ark., 1996). Her iki çalışmada da patellofemoral eklem içindeki artritin kesin yeri belirtilmemiştir. Hastaların kıkırdak lezyonlarının yerleşimine göre alt gruplara ayrılması yararlı olabilirdi.

Tibial Tüberkül Anteromedializasyonu

Fulkerson ve ark. tarafından tarif edildiği gibi anteromedial tibial tüberkül osteotomisi, Maquet ameliyatının bir modifikasyonudur (Fulkerson ve ark., 1990). İşlem, anteromedialden posterolaterale doğru eğimli olan tibial tüberkül oblik osteotomisi ile gerçekleştirilir. Tibial tüberkül hem medial hem de anterior olarak transfer edilir ve her transferin göreceli oranı kesiğin eğimine göre belirlenir. Tibial tüberosite boyunca nispeten düz, yatay bir kesim çoğunlukla medial yer değiştirmeye yol açarken, daha dikey bir kesim daha fazla dikey yer değiştirmeye yol açar. 45°'lik bir kesim eşit orta ve dikey yer değiştirmelere yol açar.

Bu ameliyatın dezavantajı, Maquet prosedürünün izin verdiği miktarda anterior yer değiştirmeye izin vermemesidir ve böyle bir medializasyon ihtiyacının belirsiz olduğu hastalarda bile tibial tüberkül mediale kaydırır (Goutallier & Bernageau, 1999). Bu durumda tüberkülün mediale yer değiştirmesi medial femorotibial kuvvetleri arttırarak o kompartmanda ağrıya neden olabilir.

Bu prosedür bir takım avantajlar sunar. Bu kombine etkiye ihtiyaç duyan hastalarda tek bir kemik kesiği hem anterior hem de medial yer değiştirmeyi sağlar. Yer değiştirmeyi korumak için osteotomi bölgesinde bir kemik kamasına gerek yoktur. En önemlisi, patellofemoral artrit durumunda bu operasyon patellofemoral temas alanını mediale kaydırır; artrit patellanın lateral tarafında yer aldığında avantajlı bir yer değiştirmedir.

Bu ameliyatla ilişkili komplikasyonlar arasında tibia şaft ameliyat sonrası kırılması ve osteotomi bölgesinin kaynamaması yer alır. Osteotomi, proksimal tibial korteksin önemli bir bölümünü içine alır, böylece tibianın torka dayanma yeteneği büyük ölçüde azalır. Stetson ve ark. altı hastada, Bellemans ve ark. ise dört hastada osteotomi yapılmış tibial tüberkül ile tibial şaftın distal bileşkesinde tibia kırığı oluştuğunu bildirmişlerdir. Tüm kırıklar hastalar tam yük verme durumuna ilerledikçe meydana geldi. Bellemans ve ark. hastaların sekiz hafta boyunca ağırlık vermemeleri önerildi. Stetson ve ark. tarafından bildirilen seride, altı kırıktan ikisi sekiz hafta sonra meydana geldi ve bu nedenle yazarlar, kemik iyileşmesine dair radyografik kanıt elde edilene kadar tam ağırlık verilmesine izin verilmemesini tavsiye etti (Stetson ve ark., 1997).

Patellofemoral Yüzey Artroplastisi

Patellofemoral artritli hastalarda patellanın artroplasti uygulaması, total diz protezinin yaklaşık on yıl öncesine dayanmaktadır. Bildiğimiz kadarıyla McKeever, metal bir implantın patellanın alt yüzeyine transvers bir vidayla sabitlendiğini açıklayarak böyle bir operasyonu bildiren ilk kişiydi (McKeever, 1955). 1975 yılında Aglietti ve ark., toplam diz replasmanındaki patella şekliyle aynı olan kubbe şeklinde kobalt-krom-molibden patellar bileşenini tanıttılar (Aglietti, Insall & Walker, 1975). On üç hastanın (on sekiz ila otuz sekiz yaş arası) on dört dizi ortalama beş ve bir yıl boyunca takip edildi. Yarım yılda (aralık, bir ila sekiz yıl), ikisinde mükemmel sonuç elde edildi; birincisi, iyi bir sonuç; yedi, adil bir sonuç ve dördüncüsü, kötü bir sonuç. En iyi sonuçlar kırk yaş üstü ve "kuadriseps fonksiyonu son derece zayıf" olan hastalarda elde edildi.

Patellofemoral replasman sonrası bildirilen kötü sonuçların ortak bir teması vardır: mevcut veya yeni başlayan femorotibial artritin değerlendirilmesindeki başarısızlık. Değerlendirmesi tam olmayan bir hastada ve patellofemoral artritin dizilim bozukluğu, displazi veya travma gibi net bir kökeninin olmadığı bir hastada, dizin geri kalan kısmında artrit gelişme olasılığı daha yüksektir.

Otolog Kondrosit İmplantasyonu

Otolog kondrosit implantasyonu, hastanın femoral kondilinin bir kısmından eklem kıkırdağının toplanmasını, sayılarını çoğaltmak için kondrosit kültürünün yapılmasını ve kondrositlerin, düşünülen kıkırdak defektli alana yeniden implantasyonunu içerir. Her ne kadar bu teknoloji esas

olarak femoral kondildeki izole defektler için kullanılmış olsa da, patellofemoral eklemde de uygulanması için girişimlerde bulunulmuştur. Az sayıda hastada yapılan erken girişimler iyi sonuçlar vermedi. Bunun patellofemoral eklemin elverişsiz mekaniği ile ilişkili olduğu düşünüldü (Grelsamer & Weinstein, 2001). Aslında patellofemoral eklemin her iki tarafı da her fleksiyon-ekstansiyon döngüsünde kayma gerilimlerine maruz kalır. Patellanın orta kısmı döngü sırasında iki kez daha fazla stresse maruz kalır.

Otolog kondrosit implantasyonu pahalıdır ancak ağrının uzun süreli giderilmesini sağlarsa sonuç olarak uygun maliyetli olabilir. Hayat konforuna göre ayarlanmış yaşam yılı başına maliyetleri inceleyen Clar ve ark. dizdeki otolog kondrosit implantasyonu prosedürlerinin maliyet etkinliğini mikrokırık ve mozaikplasti operasyonlarıyla karşılaştırmaya çalıştılar ancak sonuçların yetersiz olduğunu buldular (Clar ve ark., 2005) Bu seçeneğin standart bir prosedür olarak önerilebilmesi için otolog kondrosit implantasyonunu patellofemoral artrit tedavisine yönelik diğer seçeneklerle karşılaştıran daha uzun takip ve klinik çalışmalara ihtiyaç vardır.

Patellektomi

Patellektomi, patellofemoral eklemin rezeksiyon artroplastisidir. Patellektomi terimi, sonuçta patellanın çıkarılması olan bir dizi ameliyatı kapsar. Bu operasyonlar yalnızca peripatellar yumuşak dokuların yönetilme şekli açısından farklılık gösterir. Patellektomi, patella ve menisküs de dahil olmak üzere dizle ilgili bazı yapıların gözden çıkarılabilir olduğunun düşünüldüğü yirminci yüzyılın başlarından ortalarına kadar yaygın bir operasyondu. Çekiciliği, diğer prosedürlerle karşılaştırıldığında göreceli olarak basit algılanmasında yatmaktadır. Ağrılı patellofemoral eklemin patellar yarısının çıkarılmasının ağrının kaybolmasına neden olacağı düşünülebilir. Ancak artritik trokleadan kaynaklanan ağrı patellektomi ile giderilemez ve patellanın çıkarılması dizin ekstansör mekanizmasının kaldıraç kolunu büyük ölçüde azaltır. Bu, ekstansör zayıflığına ve/veya ekstansör gecikmesi olarak adlandırılan duruma yol açabilir, bu durumda hasta dizini tamamen düzleştiremez.

1909'da Heineck ve ark. beş hastayla olan çalışmasına dayanarak "Patellanın çıkarılmasının ardından her zaman güç kaybı ve bazı işlevsel kayıplar geldiğini" belirtti (Heineck, 1909). Brooke 1937'de otuz vakada iyi sonuçlar bildirdi ve Hey Groves Brooke'un işlemin faydalı olduğu yönündeki görüşünü destekledi (Brooke, 1937). 1948'de McFarland basit tekrarlayan patellar dislokasyon için prosedür önerecek kadar ileri gitti (McFarland,

1948). Bununla birlikte, 1949'da Scott patellektomi ile tedavi edilen yetmiş bir patella kırığını incelemiş ve hastaların %60'ının sözde diz çökmesi bildirdiğini ve hastaların %90'ının hâlâ ağrısının olduğunu bulmuştur. (Scott, 1949).

Yukarıdaki çalışmaların hepsinin bir eksikliği, artritin anatomik lokasyonunun tanımlanmamasıdır. Örneğin, hastaların yüzde kaçının patella ile sınırlı artrite sahip olduğu veya artritin hem patella hem de trokleada ne sıklıkla mevcut olduğu açık değildir.

Yumuşak dokuların ilerlemesi patellektominin bıraktığı boşluğu yeterince telafi ettiğinde, patellektominin semptomları hafifletebileceğine ve fonksiyonu iyileştirebileceğine inanıyoruz. Her ne kadar mantık, patellofemoral artrit tedavisi için yapılan patellektomilerin, artrit patella ile sınırlı olduğunda daha başarılı olacağını söylese de bilgimiz dahilinde bu konuda herhangi bir çalışma yapılmamıştır. Patellektominin en büyük dezavantajı, diğer rezeksiyon artroplastilerinden daha az olsa da tüm pratik amaçlar açısından geri döndürülemez olmasıdır.

SONUÇ

Patellofemoral artritin tedavisinde bir takım zorluklar devam etmektedir. Tedavi araştırmalarını geliştirmek için ortopedi camiasının geçerliliği kanıtlanmış bir sonuç aracını kabul etmesi gerekmektedir. Patellofemoral artrit teriminin kendisi daha fazla anatomik hassasiyet gerektirir çünkü patellofemoral kompartmanın bir kısmına lokalize olan artrit, global patellar ve troklear artritten farklı davranabilir. Klinik olarak, semptomları gerçekten izole patellofemoral artritin sonucu olan hastaların tanımlanması ve bu hastalar için uygun bir cerrahi operasyonun seçilmesi cerrahın karşılaştığı zorluklar olmaya devam etmektedir. Tek tip raporlamanın olmayışı şu anda bir prosedürün diğerine göre tavsiye edilmesini zorlaştırmaktadır. Patellanın lateraliyle sınırlı artriti olan genç hastalar için patellofemoral temas alanını mediale kaydıran operasyonlar önerilirken hem patella hem de patellayı kapsayan yaygın artriti olan yaşlı hastalar için eklem replasman cerrahisi en iyi seçenek olmaya devam etmektedir.

KAYNAKLAR

Aderinto J, Cobb AG. Lateral release for patellofemoral arthritis. Arthroscopy. 2002;18(4):399–403.

Aglietti P, Insall JN, Walker PS, Trent P. A new patella prosthesis. Design and application. Clin Orthop Relat Res. 1975;107:175-87.

Ateshian GA, Hung CT. Patellofemoral joint biomechanics and tissue engineer- ing. Clin Orthop Relat Res. 2005;436:81-90.

Bellemans J, Cauwenberghs F, Brys P, Victor J, Fabry G. Fracture of the proxi- mal tibia after Fulkerson anteromedial tibial tubercle transfer. A report of four cases. Am J Sports Med. 1998;26:300-2.

Brooke R. The treatment of fractured patella by excision. A study of morphology and function. Br J Surg. 1937;24:733-47.

Cartier P, Sanouiller JL, Khefacha A. Long-term results with the first patellofemoral prosthesis. Clin Orthop Relat Res. 2005;436:47-54.

Christensen F, Søballe K, Snerum L. Treatment of chondromalacia patellae by lateral retinacular release of the patella. Clin Orthop Relat Res. 1988 Sep;234:145–7.

Clar, C., Cummins, E., McIntyre, L., Thomas, S., Lamb, J., Bain, L., Jobanputra, P., & Waugh, N. (2005). Clinical and cost-effectiveness of autologous chondrocyte implantation for cartilage defects in knee joints: systematic review and economic evaluation. Health technology assessment (Winchester, England), 9(47), iii–82.

Clarke S, Lock V, Duddy J, Sharif M, Newman JH, Kirwan JR. Intra-articular hylan G-F 20 (Synvisc) in the management of patellofemoral osteoarthritis of the knee (POAK). Knee. 2005;12:57-62.

Clegg DO, Reda DJ, Harris CL, ve ark. Glucosamine, chondroitin sulfate, and the two in combination for painful knee osteoarthritis. N Engl J Med. 2006;354:858-60.

Corpe RS, Engh GA. A quantitative assessment of degenerative changes ac- ceptable in the unoperated compartments of knees undergoing unicompartmen- tal replacement. Orthopedics. 1990;13:319-23.

Dejour D, Allain J, SOFCOT. Isolated patellofemoral osteoarthritis: natural history and clinical presenta- tion. In: Patellofemoral pain, instability, and arthritis. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2010. p. 263–70.

Ferguson AB Jr, Brown TD, Fu FH, Rutkowski R. Relief of patellofemoral con- tact stress by anterior displacement of the tibial tubercle. J Bone Joint Surg Am. 1979;61:159-66.

Ferrandez L, Usabiaga J, Yubero J, Sagarra J, de No L. An experimental study of the redistribution of patellofemoral pressures by the anterior displacement of the anterior tuberosity of the tibia. Clin Orthop Relat Res. 1989;238:183-9.

Fulkerson JP, Becker GJ, Meaney JA, Miranda M, Folcik MA. Anteromedial tib- ial tubercle transfer without bone graft. Am J Sports Med. 1990;18:490-7.

Goutallier D, Bernageau J. Le point sur la TA-GT. The AT-TG Distance. In: D Goutallier, editor. Pathologie fémoro-patellaire. Vol. 71. Paris: Expansion Scienti- fique; 1999. p 175-82.

Grelsamer RP, Stein DA. Rotational malalignment of the patella. In: Fulkerson JP, editor. Common patellofemoral problems. American Academy of Orthopaedic Surgeons; 2005. p 19-28.

Grelsamer RP, Weinstein CH. Applied biomechanics of the patella. Clin Orthop Relat Res. 2001;389:9-14.

Grelsamer RP. Patellar malalignment. J Bone Joint Surg Am. 2000;82:1639-50.

Heatley FW, Allen PR, Patrick JH. Tibial tubercle advancement for anterior knee pain. A temporary or permanent solution. Clin Orthop Relat Res. 1986; 208:215-24.

Heineck AP. The modern operative treatment of fractures of the patella. Surg Gynecol Obstet. 1909;9:177.

Hussain SM, Tan MC, Stathakopoulos K, Cicuttini FM, Wang Y, Chou L, Urquhart DM, Wluka AE. How Are Obesity and Body Composition Related to Patellar Cartilage? A Systematic Review. J Rheumatol. 2017 Jul;44(7):1071-1082.

Iwano, T., Kurosawa, H., Tokuyama, H., & Hoshikawa, Y. (1990). Roentgenographic and clinical findings of patellofemoral osteoarthrosis. With special reference to its relationship to femorotibial osteoarthrosis and etiologic factors. Clinical orthopaedics and related research, (252), 190–197.

Jenny JY, Sader Z, Henry A, Jenny G, Jaeger JH. Elevation of the tibial tubercle for patellofemoral pain syndrome. An 8- to 15-year follow-up. Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc. 1996;4:92-6.

Laskin RS, van Steijn M. Total knee replacement for patients with patellofemoral arthritis. Clin Orthop Relat Res. 1999;367:89-95.

Lewallen DG, Riegger CL, Myers ER, Hayes WC. Effects of retinacular release and tibial tubercle elevation in patellofemoral degenerative joint disease. J Or- thop Res. 1990;8:856-62.

Maldague B, Malghem J. Apport du cliché de profil du genou dans le dépistage des instabilités rotuliennes. Rapport préliminaire. [Significance of the radiograph of the knee profile in the detection of patellar instability. Preliminary report]. Rev Chir Orthop Reparatrice Appar Mot. 1985;71 Suppl 2:5-13. French.

McFarland B. Excision of patella for recurrent dislocation. J Bone Joint Surg Br. 1948;30:158-9.

McKeever DC. Patellar prosthesis. J Bone Joint Surg Am. 1955;37:1074-84.

Merchant AC, Mercer RL, Jacobsen RH, Cool CR. Roentgenographic analysis of patellofemoral congruence. J Bone Joint Surg Am. 1974;56:1391-6.

Mow VC, Kuei SC, Lai WM, Armstrong CG. Biphasic creep and stress relaxation of articular cartilage in compression? Theory and experiments. J Biomech Eng. 1980;102:73-84.

Nakamura N, Ellis M, Seedhom BB. Advancement of the tibial tuberosity. A biomechanical study. J Bone Joint Surg Br. 1985;67:255-60.

Niskanen RO, Paavilainen PJ, Jaakkola M, Korkala OL. Poor correlation of clin- ical signs with patellar cartilaginous changes. Arthroscopy. 2001;17:307-10.

Osborne AH, Fulford PC. Lateral release for chondromalacia patellae. J Bone Joint Surg Br. 1982;64(2):202–5.

Schepsis AA, DeSimone AA, Leach RE. Anterior tibial tubercle transposition for patellofemoral arthrosis. Am J Knee Surg. 1994;7:13-20.

Scott JC. Fractures of the patella. J Bone Joint Surg Br. 1949;31:76-81.

Steere AC, Malawista SE, Snydman DR, Shope RE, Andiman WA, Ross MR, Steele FM. Lyme arthritis: an epidemic of oligoarticular arthritis in children and adults in three Connecticut communities. Arthritis Rheum. 1977;20:7-17.

Stetson WB, Friedman MJ, Fulkerson JP, Cheng M, Buuck D. Fracture of the proximal tibia with immediate weightbearing after a Fulkerson osteotomy. Am J Sports Med. 1997;25:570-4.

Sugimoto K, Iwai M, Okahashi K, Kaneko K, Tanaka M, Takakura Y. Premature failure of the polyethylene tibial bearing surface of the Interax knee arthroplasty. J Arthroplasty. 2005;20:658-63.

Thompson NW, Ruiz AL, Breslin E, Beverland DE. Total knee arthroplasty with- out patellar resurfacing in isolated patellofemoral osteoarthritis. J Arthroplasty. 2001;16:607-12.

Worrell RV. Prosthetic resurfacing of the patella. Clin Orthop Relat Res. 1979;144:91-7.

HEPATİT C VİRÜSÜ VE GENOTİP DAĞILIMI

Ahmet ÇALIŞKAN

- Kurum Bilgisi: Tıbbi Mikrobiyoloji Tıp Fakültesi, Pamukkale Üniversitesi Denizli/TÜRKİYE
- ORCID: 0000-0002-1156-3787
- Mail: acaliskan@pau.edu.tr

Hepatit Virüsleri

Hepatit Virüslerinin hedef organı karaciğerdir. Hepatit semptomları benzer olmasına rağmen yapıları, replikasyonları, bulaş yolları, hastalık süreçleri ve sonuçları birbirinden farklıdır. Karaciğerde viral enfeksiyona bağlı inflamasyonun çoğundan sorumlu olan beş virüs vardır. Hepatitis A virus (HAV), hepatitis B virus (HBV), hepatitis C virus (HCV), hepatitis D virus (HDV) ve hepatitis E virus (HEV). Tüm hepatit virüsleri akut hepatite neden olabilir. Bununla birlikte, yalnızca HBV, HCV ve HDV sıklıkla kronik hepatite neden olur; bu durum karaciğerde ilerleyen skara (siroz) ve primer karaciğer kanserine (hepatoselüler karsinom) yol açabilir. Bunlardan HBV ve HCV, viral hepatitten kaynaklanan ölümlerin%96'sına neden olmaktadır.

Hepatit A virüsü, RNA virüsüdür, Picornaviridae ailesinde yer alır. 27 nm büyüklüğünde, ikozahedral kapsidli 7470 nükleotidden oluşan pozitif polariteli, tek iplikli RNA virüsüdür. fekal-oral yolla bulaşır. Virüs dışkıda bol miktarda bulunur. Bulaş kontamine sular, gıdalar ve kirli ellerle olur. Genelde kaynak kabuklu deniz ürünleri, kanalizasyon ve kontamine sulardır. Enfeksiyöz hepatite sebep olur.

Hepatit B virüsü, hepadnavirüs ailesindendir. Kısmi çift iplikli, zarflı, 3200 bazdan oluşan çembersel DNA virüsüdür. Akut ya da kronik, semptomatik ya da asemptomatik hastalığa neden olabilir. Virüs kan, semen, tükürük, vajinal ve menstrüel sekresyon ve amniyotik sıvıda bulunur. Bulaş kan daha az oranda cinsel tema ve doğum yoluyla olur.

Hepatit D virüsü (delta ajanı), replikasyon için HBV'yi ve hedef hücre proteinini kullanır. Tek iplikli RNA'sı çemberseldir. Fulminan hepatit enfeksiyonlarının %40'ından sorumludur. Kan, semen ve vajinal salgılarla yayılır. Virüs sadece aktif HBV enfeksiyonu olan kişilerde çoğalıp hastalık yapabilir.

Hepatit G virüsü, Flaviviridae ailesi içindedir. Kan yoluyla bulaşır. Kronik hepatit enfeksiyonlarına sebep olabilir.

Hepatit E virüsü, fekal-oral yolla bulaşır. Kontamine sular aracılığıyla yayılır. Dünyada yaygın halde bulunmasına karşın daha çok gelişmekte olan ülkelerde yaygındır. Enfeksiyonları daha çok akut seyredip kendiliğinden iyileşir. Gebelerde fulminan karaciğer yetmezliği gelişebilir.

Hepetit C Virüsü

Hepatit C virüsü 1989 yılında bir kişinin kanı ile enfekte edilen şempazeden, viral RNA'nın izolasyonu ile tanımlamıştır. non A, non B transfüzyon sonrası hepatitin ana nedeni olarak bulundu. Bu atılım, hızlı bir şekilde, kan ürünü taraması için serolojik ve nükleik asit bazlı teşhislere yol açmıştır. Buna karşılık, HCV için araştırma araçları ve hücre kültür sistemleri oluşturmak için bir mücadele olmuştur. Küçük hayvanlar HCV ile doğal olarak enfekte edilemez. Genetiği değiştirilmiş HCV ile enfekte olan farelerin gelişimi izlemiştir. Kanların rutin olarak taranmasından önce, transfüzyona bağlı hepatitlerin majör etkeni olmuştur. Dünya sağlık örgütü (DSÖ), 2015 yılında dünyada 71 milyon kişinin HCV enfeksiyonuyla yaşadığını ve nüfusun %1'ini oluşturduğunu tahmin ediyor. Çoğunluğu; Güvenli olmayan sağlık işlemlerinden ve enjeksiyonlu uyuşturucu kullanımından kaynaklanan 1,75 milyon yeni HCV enfeksiyonu 2015 yılında görüldü. HCV enfeksiyonunun dağılımı dünyada dengesizdir. Avrupa ve Doğu Akdeniz bölgeleri daha fazla etkilenir, ancak ülkeler arasında ve içinde dağılımında farklılıklar vardır. HIV ile yaşayan 2,3 milyon insanda da aynı zamanda HCV enfeksiyonu vardır. DSÖ, 2015 yılında viral hepatitin 1,34 milyon ölümden sorumlu olduğunu tahmin etmektedir. Bu sayı, tüberküloz kaynaklı ölüm sayısı ile karşılaştırılabilir, ancak HIV kaynaklı ölüm sayısından daha yüksektir. Tedavi edilmeden bırakıldığında, HBV ve HCV enfeksiyonu siroz (720 000 ölüm) ve hepatoselüler karsinom (470 000 ölüm) ile sonuçlanabilir. Bu uzun vadeli komplikasyonlar hayatı tehdit edicidir ve viral hepatit nedeniyle ölümlerin%96'sını oluşturur. Tedavi edilmeyen kronik viral hepatit, hayatı tehdit eden komplikasyonlara ilerleyebilir. Yaşam süresine bağlı olarak, kronik enfeksiyonu olanların %20 veya daha fazlası siroz veya hepatoselüler karsinom gibi son dönem kronik karaciğer hastalığı geliştirir. Kofaktörler (alkol, HIV enfeksiyonu), son dönem karaciğer hastalığına doğru ilerlemeyi hızlandırabilir. 2016 yılında, Dünya Sağlık Meclisi, bu halk sağlığı tehdidinin 2030 yılına kadar ortadan kaldırılması için küresel bir stratejiyi onayladı. Bunu yapmak için ve 2015 referans çizgisinden başlayarak, ülke ve bölgelerin yeni enfeksiyonları (insidansı)%90 azaltması ve ölümleri (ölüm oranını) 2030 yılına kadar %65 azaltması hedeflendi.

HCV Virüsünün Yapı ve Replikasyonu

HCV, klasik flavivirüsleri (örneğin sarı humma, denguean ve kene kaynaklı ensefalit virüsler), hayvan pesti virüslerini (örneğin, sığır viral ishal virüsü) ve GB virüslerini (örneğin, sığır viral ishal virüsü) ve GB virüslerini

(GBV virüs A, GBV-Band GBV-C19. virüsü) içeren Flaviviridae familyasındaki Hepacivirus genus'ta sınıflandırır. Zarflanmış HCV viryonlarının çapı 50-80 nm'dir, E1 ve E2 glikoprotein heterodimerleri, çekirdek protein ve tek iplikli RNA genomundan oluşan bir nükleokapsiti çevreleyen lipit çift tabakasına gömülüdür. HCV, bir iç ribozom giriş bölgesi (IRES), yapısal ve yapısal olmayan proteinleri şifreleyen bir açık okuma çerçevesi ve bir 5-kodlayıcı olmayan bölgeden (NCR) oluşan pozitif zincirli bir RNA genomuna sahiptir. HCV 9.6-kb genomu, bir iç ribozom giriş bölgesi (IRES) ile çevrilmiş uzun bir açık okuma çerçevesini (ORF) çevreleyen 5 ve 3 'çevrilmiş bölgeler (UTR'ler) içerir. Viral partikülü oluşturan yapısal proteinler, çekirdek proteini ve zarf glikoproteinleri E1 ve E2'yi içerir. Yapısal olmayan proteinler arasında p7 iyon kanalı, NS2-3 proteaz, NS3 serin proteaz ve RNA helikaz, NS4A polipeptidi, NS4B ve NS5A proteinleri ve NS5B RNA-bağımlı RNA polimerazı (RdRp) bulunur. Poliprotein, yapısal (çekirdek, E1 ve E2) ve yapısal olmayan (p7, NS2, NS3, NS4A, NS4B, NS5A ve NS5B) proteinleri vardır. Membranla ilişkili viral replikasyon sitoplazmada gerçekleşir. lipoprotein biyogenezine bağlanır. Onaylanan DAA'lar, poliproteinin viral NS3-NS4A serin proteazı ve gelişim hedef RNA replikasyonundaki diğer antiviraller tarafından olgun yapısal olmayan proteinlere bölünmesini önler.

Viral Giriş

HCV enfeksiyonu oldukça dinamik bir süreçtir. Viral yarı ömrü birkaç saattir ve bireyde günde yaklaşık 10^{12} virion oluşturur. Bu yüksek replikasyon aktivetesi, viral RdRp'nin proof-reading fonksiyonunun eksikliği ile birlikte HCV'nin yüksek genetik değişkenliğine bağlıdır. Bu özellikler HIV enfeksiyonuna benzer. Bu güçlü anti viral kombinasyonların geliştirilmesi ve uygulanması için gerekçedir. HCV sadece insanları ve şempanzeleri enfekte eder. Hepatositler ana hedef hücrelerdir, ancak B hücrelerinin, dendritik hücrelerin ve diğer hücre tiplerinin enfeksiyonu da rapor edilmiştir. Hepatositler, LDL reseptörü (LDLR), scavenger reseptör sınıfı B tip I (SR-BI) ve en son olarak, claudin-1 de dahil olmak üzere birçok hücre türünün yüzeyinde bulunan bir tetraspanin proteini olan CD81, HCV reseptörlerine bağlanır. HCV ayrıca, kendisini düşük dansiteli lipoprotein ile kaplayabilir; böylece lipoprotein reseptörlerini kullanarak hepatositlerin içine girişini kolaylaştırır. Virüsün toplanması ve tomurcuklanması endoplazmik retikulumda olur.

Patogenez

HCV'nin hücre içinde saklanabilmesi ve konak hücre ölümünü engellemesi persistan enfeksiyonlara yol açabilir. Hücresel immün yanıt hem infeksiyonun iyileşmesini hemde doku hasarına yol açabilir. HCV ile enfekte insanların %80'inden fazlasında kronik enfeksiyon gelişir. Kronik HCV enfeksiyonu olan bireylerde 20 yıl içinde siroz gelişme olasılığı %16'dır. Sirozlu hastalarda hepatosellüler karsinom gelişim olasılığı yılda %1,4-4.9'dur. Karaciğer biyopsisi HCV enfeksiyonunda hepatik patolojinin değerlendirilmesinde günümüzde de altın standart tanı yöntemdir.

Laboratuvar Tanısı

HCV enfeksiyonunun tanısında en çok kullanılan yöntem Elisa ile anti-HCV antikorlarının saptanmasıdır. Serokonversiyon, enfeksiyonun 7-31. Haftalarında ortaya çıkar. Western immunoblot yöntemi ile doğrulana bilinir. RT-PCR ile genomun tespiti ve kantitasyonu, HCV tanısının doğrulanması ve anti viral tedavinin başlanması ve tedavinin izlenmesinde altın standart olarak kullanılır.

HCV Genotipleri

Hepatit C virüsü (HCV), genotip prevalansındaki bölgesel farklılıklar ile karakterize yüksek genetik çeşitlilik gösterir. Bu, HCV genotip prevalansındaki global eğilimlerin dikkate alınmasını gerektiren aşıların ve pan-genotipik tedavilerin geliştirilmesinde bir zorluk oluşturmaktadır. Ulusal HCV genotip prevalansını belirlemek için, 1990 ve 2013 yılları arasında HCV genotiplerini bildiren yayınlanmış çalışmalar gözden geçirilirmiş ve Global Burden of Disease (GBD) projesinden alınan genel HCV prevalansı tahminleriyle birleştirilmiş. Ayrıca genotip bilgisi olmayan ülkeler için veri çıkarımı yaparak bölgesel ve küresel genotip prevalansı tahminleri yapılmıştır. Araştırmamıza 117 ülkeyi ve dünya nüfusunun%90'ını temsil eden 1.217 çalışmaya dahil edilmiştir.

HCV suşları, bütün viral genomların filogenetik ve sekans analizleri temelinde yedi tanınmış genotip (1-7) olarak sınıflandırılır. Farklı genotiplere ait HCV suşları nükleotit bölgelerinin %30-35'inde farklılık vardır. Her genotip içinde, HCV ayrıca 67 onaylanmış ve 20 geçici alt tipte sınıflandırılır. Aynı alt tipe ait suşlar nükleotit bölgelerinin <%15'inde farklılık vardır. Çok az sayıda alt türün (özellikle 1a, 1b, 2a ve 3a) dünya genelinde yaygın bir şekilde dağıldığı ve yüksek gelirli ülkelerde HCV enfeksiyonlarının büyük bir bölümünü oluşturduğu düşünülmektedir. Bu "epidemik subtib" olarak

adlandırılanların alt türlerin, HIV'nin keşfedilmesinden önceki yıllarda, enfekte kan, kan ürünleri, enjektör yoluyla uyuşturucu kullanımı ve diğer yollar yoluyla hızla yayıldığı düşünülmektedir. Diğer birçok HCV alt tipi "endemik" suş olarak kabul edilir; bunlar nispeten nadirdir ve daha kısıtlı bölgelerde uzun süre dolaşımda bulunurlar. Genotip 1 ve 2'den elde edilen endemik suşlar öncelikle Batı Afrika'da, 3'ü Güney Asya'da, 4'ü Orta Afrika'da ve Orta Doğu'da, 5'i Güney Afrika'da ve 6'sında Güneydoğu Asya'dadır. Sadece bir genotip 7 enfeksiyonu rapor edilmiştir; Kanada'da bir Orta Afrika göçmeninden izole edildi. HCV genetik varyasyonunun küresel dağılımı muhtemelen insan göçündeki tarihsel ve çağdaş eğilimlerden etkilenmiştir. HCV izolatları yedi genotipte (nükleotit sekanslarında%30-35 oranında farklılık gösteren 1-7) ve birkaç alt tipte (a, b ve benzeri, ~%20 sekans ayrışması) gruplandırılmıştır).

Genotip 1 ile enfekte olan hastalar, genotip 2 veya 3 ile enfekte olmuş olanlar gibi interferon-a-bazlı tedaviye cevap vermezler. Coğrafi dağılımda belirgin farklılıklar gözlenirken, Amerika'da genotip 1 (vakaların%70'i), Japonya (%75) ve Avrupa (%50-70); Genotip 2 ve 3 de bu bölgelerde yaygındır.

Güney ve Güneydoğu Asya'da genotipler 3 ve 6 yaygındır ve 4 ve 5 numaralı genotipler Afrika'da en yaygın olan genotiptir. Buradan Avrupa'ya yayılmaktadır. Son zamanlarda Orta Afrika'dan birkaç hastada Genotip 7 bulundu, ancak şu ana kadar klinik açıdan önemli değildir. Gelişmiş ekonomilerde en yaygın genotipin (genotip 1) aynı zamanda küresel olarak en yaygın olduğu ve ikinci nesil DAA tedavilerinin interferon içermeyen rejimleriyle %90'dan fazla viral eradikasyon sağlanması önemlidir. Bununla birlikte, küresel enfeksiyonların%30'unu oluşturan Genotip 3, ilk nesil DAA proteaz inhibitörlerine duyarlı değildir ve aynı zamanda, bugüne kadarki en gelişmiş ikinci nesil DAA tedavisi olan sofosbuvire karşı diğer genotiplerden daha az duyarlı görünmektedir.

Spesifik olarak, genotip 2 en çok Batı Afrika'da ve Güney Amerika'nın bazı bölgelerinde, 4 ve 6 numaralı genotipler Orta / Kuzey Afrika ve Doğu / Güneydoğu Asya'da yaygındır. 2, 4 ve 6 numaralı genotiplerin dünyadaki tüm HCV vakalarının yaklaşık dörtte birini oluşturduğunu tahmin ediliyor. Her ne kadar ilk veriler, DAA interferon içermeyen rejimlerde genotip 2'nin tedavi edilmesinin nispeten kolay olacağını düşünmesine rağmen, genotip 4 ve 6 enfeksiyonları hakkında daha fazla veriye ihtiyaç

duyulması, özellikle de en yüksek prevalanslı bölgelerde, yerel politikaları bilgilendirmek için bir önceliktir.

Genotip 1'in mevcut küresel dağılımı için olası bir hipotez, 1989'daki HCV'nin keşfedilmesinden önce, yirminci yüzyılda, kirlenmiş kan ve kan ürünlerinin uluslararası olarak yayılmasıyla alt tip 1a ve 1b'nin birleşme olasılığıdır. Genotip 3'ün genel olarak yayılması muhtemelen 3a alt tipinin enjeksiyon ilacı kullanımı ile ilişkilendirilmesi ve Hindistan ve Pakistan gibi alt tip 3a'nın baskın olduğu ülkelerden nüfus göçüne bağlı olabilir.

HCV genotip 1 ve 3 enfeksiyonları, dünya genelindeki diğer tüm genotiplerden daha yaygındır, düşük gelirli ülkelerde daha yaygın olarak bulunan genotipler, dünya çapındaki HCV vakalarının önemli bir bölümünü oluşturmaktadır. Hastalık ilişkisi genotipler arasında büyük ölçüde benzerdir; Bununla birlikte, hepatik steatoz ve progresif karaciğer hastalığı riski daha yüksek olan genotip 3 ile ilişkilidir.

Genotip 3 damar içi uyuşturucu kullanan genç erkek bireylerde daha yaygın görülür.

Türkiye'de HCV Genotip Dağılımı

Türkiye'de yapılan genotip çalışmalarında, genotip 1b baskın görülürken, Kahramanmaraş'ta yapılan çalışmada genotip 3 oranı %46 ile diğer illerden yüksek bulunmuştur. Yine diğer illerden farklı olarak Kayseri ilinde genotip oranı, %35,6 ile diğer illerden farklı bulunmuştur.

Türkiye de yapılan çalışmalar tablo 1 de gösterilmiştir.

Tablo 1. Türkiye'de HCV genotip dağılımı

Türkiye'deki Çalışmalar	Yıl	Genotip 1 (%)	Genotip 1a(%)	Genotip 1b(%)	Genotip 2(%)	Genotip 3(%)	Genotip 4(%)
Bozdayi ve ark.	2004		11	84	3	3	1
Selcuk ve ark.	2006		24	68.5			7
Altuglu ve ark.	2008		10	87.2	0.9	1,4	0.6
Sanlidag ve ark.	2009		2	90	2		5
Kucukoztas ve ark.	2010		2	76.9	3,8	9,6	1,9
Celik ve ark.	2010		9	88.20	1,12	1,69	
Karsligil ve ark.	2011		10	78.4	7,8	2	2
Gökahmetoglu ve ark.	2011		3,4	52.7	2,7	0	35.6
Kayman ve ark.	2012		2,4	57.6	3,2	1	32

Rota ve ark.	2013		3,1	86.3	6,2	2,1	2,1
Buruk ve ark.	2013		5,3	87.5	1,6	4,9	0.7
Tezcan ve ark.	2013		1,7	84.7	0.4	4,2	0.8
Çalışkan ve ark.	2014	51.7			1,3	46	1
Akgün ve ark.	2017		8,45	71,83	11,27	4,22	
Kırdar ve ark.	2015	6	18	72	2	2	
Çetin ve ark.	2017		12,6	58,8	7,6	16,8	3,4

KAYNAKLAR

Akgün S, Tarhan G, Sayıner HS, AKGÜN İ, KÖK S. Adıyaman ilinde hepatit C virüsü genotip dağılımının belirlenmesi. omj. 2017;9(1):1-5.

Altuglu I, Soyler I, Ozacar T, Erensoy S. Distribution of hepatitis C virus genotypes in patients with chronic hepatitis C infection in Western Turkey. Int J Infect Dis. 2008;12(3):239–44.

Blach, Sarah, et al. "Global prevalence and genotype distribution of hepatitis C virus infection in 2015: a modelling study." The lancet Gastroenterology & hepatology 2.3 (2017): 161-176.

Bozdayi AM, Aslan N, Bozdayi G, Turkyilmaz AR, Sengezer T, Wend U, et al. Molecular epidemiology of hepatitis B, C and D viruses in Turkish patients. Arch Virol. 2004;149(11):2115–29. doi: 10.1007/s00705-004-0363-2.

Bukh, Jens. "The history of hepatitis C virus (HCV): Basic research reveals unique features in phylogeny, evolution and the viral life cycle with new perspectives for epidemic control." Journal of hepatology 65.1 (2016): S2-S21.

Buruk CK, Bayramoglu G, Reis A, Kaklikkaya N, Tosun I, Aydin F. [Determination of hepatitis C virus genotypes among hepatitis C patients in Eastern Black Sea Region, Turkey]. Mikrobiyol Bul. 2013;47(4):650–7.

Caliskan A, Kirisci O, Ozkaya E, Ozden S, Tumer S, Caglar S, Guler SA, Senol H. Distribution and predominance of genotype 3 in hepatitis C virus carriers in the province of kahramanmaras, Turkey. Hepat Mon. 2015 Apr 25;15(4): e25142. doi: 10.5812/hepatmon.15(4)2015.25142. PMID: 25972903; PMCID: PMC4426333.

Celik C, Bakıcı MZ, Kaygusuz R, Erturk R. The Searching of HCV Genotyping Distributions in the Region of Sivas. Viral Hepatit Derg. 2010; 16:106–10.

Çetin Duran, Alev, et al. "Determination of Hepatitis C virus genotype and HCV infection transmission routes in Cukurova University Medical Faculty Hospital." Turkish Bulletin of Hygiene and Experimental Biology 74.3 (2017): 201-210.

Erdal, Harun, et al. "Kronik Hepatit C Enfeksiyonunda Karaciğer Histopatolojik Evreleri ile Albümin-Bilirübin Skoru Arasındaki İlişki." akademik gastroenteroloji dergisi 19.1 (2019): 25-30.

Global Hepatitis Report, 2017.worldheaelthorganization. https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/255016/9789?sequence=1

Gokahmetoglu S, Atalay MA, Kılınc A. Determination of the hepatitis C virus genotypes with 'pyrosequencing' method. Erciyes Med J. 2011;33(2):99–102.

Karsligil T, Savas E, Savas MC. Genotype Distribution and 5'UTR Nucleotide Changes in Hepatitis C Virus. Balkan Med J. 2011;2011(3):232–6.

Kayman T, Karakukcu C, Karaman A, Gozutok F. Genotypic distribution of hepatitis C virus infection in Kayseri region. J Turk Mikrobiyol Soc. 2012; 42:21–6.

Kırdar, Sevin, et al. "The distribution of hepatitis C virus genotypes in patients with chronic hepatitis C infection." Meandros Medical and Dental Journal 16.3 (2015): 108-113.

Kucukoztas MF, Ozgunes N, Yazici S. [Investigation of the relationship between hepatitis c virus (HCV) genotypes with HCV-RNA and alanine aminotransferase levels in chronic hepatitis c patients]. Mikrobiyol Bul. 2010;44(1):111–5.

Messina, Jane P., et al. "Global distribution and prevalence of hepatitis C virus genotypes." Hepatology 61.1 (2014): 77-87.

Murray, Patrick R., Ken S. Rosenthal, and Michael A. Pfaller. (2015). Medical microbiology. (5. Baskı) Elsevier Health Sciences,

Rota S, Fidan I, Lale Z, Kirisci O, Dede A, Cekic I. Determination of Hepatitis C Virüus Genotype in Turkey by PyroseQuencing Tecnology and its Associated with viral load and SGOT, SGPT Levels. Acta Medica Mediterranea. 2013; 29:397–402.

Sanlidag T, Akcali S, Ozbakkaloglu B, Ertekin D, Akduman E. [Distribution of hepatitis C virus genotypes in Manisa region, Turkey]. Mikrobiyol Bul. 2009;43(4):613–8.

Selcuk H, Kanbay M, Korkmaz M, Gur G, Akcay A, Arslan H, et al. Distribution of HCV genotypes in patients with end-stage renal disease according to type of dialysis treatment. Dig Dis Sci. 2006;51(8):1420–5. doi: 10.1007/s10620-005-9025-9.

Tezcan S, Ulger M, Aslan G, Yaras S, Altintas E, Sezgin O, et al. [Determination of hepatitis C virus genotype distribution in Mersin province, Turkey]. Mikrobiyol Bul. 2013;47(2):332–8.

ENDOMETRİYUM KANSERİ TEDAVİSİNDE GÜNCEL YAKLAŞIMLAR

Meryem İlkay KARAGÜL

- Kurum Bilgisi: Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı, Tıp Fakültesi, Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi, Hatay/TÜRKİYE
- ORCID: 0000-0002-1990-2640
- Mail: ilkaykaragul@gmail.com

Zehra DEMİRAY ASOĞLU

- Kurum Bilgisi: Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı, Tıp Fakültesi, Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi, Hatay/TÜRKİYE
- ORCID: 0000-0003-3152-3069
- Mail: zehra@demiray.gen.tr

GİRİŞ

Endometriyum kanseri (EK), tüm kadın kanserleri arasında yedinci sırada yer almaktadır. EK vakaları sıklıkla postmenapozal dönemde görülmektedir (Morice ve ark., 2016). 5 yıllık genel sağkalım (overall survival-OS) oranı %74'ten %91'e çıkmıştır. EK'nde sağkalım oranının giderek artması hem sınıflandırma yöntemlerinin gelişmesi hem de sınıflandırmaya uygun tedavi yöntemlerinin geliştirilebilmesinden kaynaklanmaktadır. Buna rağmen, hastaların %8-10'u kanserin ilerlemesi veya nüks etmesi ile başvurmaktadır. %17'lik 5 yıllık OS gibi kötü prognozun ortaya çıkması etkili sistemik tedavinin eksikliğini göstermektedir. EK görülme sıklığının her yıl %1-2 oranında arttığı bildirilmiştir. Bu durum, kısmen nüfusun yaşlanmasının yanı sıra hastalarda obezitenin artmasıyla açıklanmaktadır. EK gelişimi için en önemli risk faktörleri eksojen veya endojen östrojene maruz kalma ile ilgilidir; bunlar arasında östrojen kullanımı, nulliparite, erken menarş, geç menopoz, obezite yer almaktadır. Hipertansiyon ve hiperinsülinemi de risk faktörleri olarak tanımlanmıştır. Son olarak, EK'nin %90'ından fazlası sporadiktir. %5-10'unun kalıtsal olduğunu ve kalıtsal non-polipozis kolorektal kanser olarak da bilinen Lynch sendromunun bir parçası olduğunu belirtmek önemlidir. Bu kanser türü uyuşmazlık onarımı (missmatch repair-MMR) genlerindeki germline mutasyonu ile ilişkilidir. Genç kadınlarda gelişme eğilimindedir ve özellikle EK ile başvuran 50 yaşın altındaki kadınlarda Lynch sendromunun saptanmasında daha dikkatli olunması gerekmektedir (Domchek & Robson, 2019).

EK'nin en önemli belirtisi genellikle hastalık sürecinin erken dönemlerinde ortaya çıkan düzensiz ve anormal vajinal kanamadır. Bu nedenle çoğu hastaya ilk evrede tanı konabilir. Ayrıca pelvik ağrı, vajinal akıntı, uterusta büyüme, cinsel ilişki sırasında ağrı, ileri evrelerde sırt ağrısı gibi belirti ve bulgular da görülebilir. EK'nin tanısında pelvik muayene, transvajinal ultrason, endometriyal biyopsi, histereskopi, dilatasyon ve küretaj gibi yöntemler kullanılmaktadır (Veena & Maheshwari, 2017).

EK karsinogenez ve histolojik özellikleri temel alınarak iki alt tipe ayrılır (Bokhman, 1983). Tip I EK, EK vakalarının %80'ini temsil etmektedir. Bu kanser tipine genellikle aşırı östrojen maruziyeti neden olmaktadır. Bu durum, progesteronun karşıt etkilerinin yokluğunda endometriyal proliferasyonu, ardından endometriyal hiperplaziyi ve kanseri tetiklemektedir. Tip I EK genellikle iyi prognozlu endometrioid EK (EEK)'ni içermektedir.

Tip II EK, EK görülme sıklığının %20'sinden sorumludur ve östrojenden bağımsız olarak geliştiği varsayılmaktadır. Bu kanser tipi kötü prognozlu non-endometrioid EK (NEEK) histolojik alt tiplerini içermektedir (van Weelden ve ark., 2019).

EK için standart tedavi, tümör özelliklerine bağlı olarak cerrahiyi takiben adjuvan radyoterapi ve/veya kemoterapiden oluşmaktadır (Colombo ve ark., 2016; Amant ve ark., 2018). EK'nde cerrahi olarak pelvik ve/veya paraaortik lenf nodu diseksiyonu ile birlikte veya tek başına total histerektomi ve bilateral salpingo-ooferektomi yapılmaktadır. Adjuvan tedavi ise nüks riski, hastalığın evresi ve diğer histolojik faktörlere göre düzenlenmektedir. Bunlara ek olarak, hormonal tedavi, doğurganlığını korumak isteyen hastalar ile tedavi seçeneği olmayan metastatik veya nüks hastalığı olan hastalar için alternatif bir tedavi yöntemidir (van Weelden ve ark., 2019). EK tedavisi geçtiğimiz 10 yıl içerisinde evreleme sisteminin revizyonu, yeni adjuvan tedaviler, moleküler analiz ve moleküler odaklı tedaviler ile önemli ölçüde değişmiştir.

Endometriyum Kanserinin Sınıflandırılması

EK ilk olarak 1983 yılında Bokhman tarafından farklı hormonal ve metabolik mekanizmalara dayalı olarak 2 klinikopatolojik gruba ayrılmıştır (Tablo 1) (Bokhman, 1983). Tip I EK, östrojen reseptörü (Estrogen receptor-ER) ekspresyonuyla ilişkilidir. Tip I EK genellikle obez, polikistik over sendromu, kronik anovulasyon, hiperlipidemi gibi birden fazla komorbiditeye sahip olan genç kadınlarda görülebilmesine rağmen sıklıkla postmenopozal kadınlarda ortaya çıkmaktadır. Ayrıca bu hastalarda infertilite ve anovulatuar kanama da mevcuttur (Brooks ve ark., 2019). Tip I EK vakalarının çoğu yüksek OS oranlarına sahiptir. Bu hastalar lokalize ve uterusla sınırlı olan düşük grade'li EEK'lerdir (Colombo ve ark., 2016). Tip II EK'nin endometrioid olmadığı, farklılaşmasının az olduğu ve ER eksprese etmediği bilinmektedir (Brooks ve ark., 2019). Tip II EK transizyonel hücreli, seröz, berrak hcreli, müsinöz, skuamöz, mezonefrik ve undiferansiye olarak bilinen NEEK'in histolojik alt tiplerini içermektedir. Bu kanser tiplerinin yaklaşık %65'i agresif klinik tabloya sahip olmasının yanı sıra metastaz ve nüks etme riski daha yüksek olan yüksek grade'li tümörlerdir (Kalampokas ve ark., 2022).

Yapılan moleküler çalışmalar sonucu Tip I EK'nde PTEN geninde mikrodelesyonlar veya mutasyonlar, mikrosatelit instabilitesi (MSI), fibroblast büyüme faktörü genindeki mutasyonlar, fosfatidil inozitol-3-kinaz

katalitik alfa polipeptid (Phosphatidylinositol-4,5-bisphosphate 3-kinase catalytic subunit alpha-PIK3CA), Kirsten rat sarcoma viral oncogene homolog (Kirsten rat sarcoma virüs-K-ras) ve β- katenin (beta-Catenin-CTNNB1) mutasyonları gibi saptanmış genetik değişiklikler bulunmaktadır. Tip I EK'nde en sık görülen gen kaybı ve mutasyonu PTEN tümör supresör genindedir. Tip I EK anti-PI3K/AKT (phosphoinositide-3-kinase/protein kinase B) tedavilerine yüksek düzeyde cevap vermesinin nedeni mutasyonal değişikliklerin genellikle bu yolaklar üzerinde meydana gelmesinden kaynaklanmaktadır (Tablo 1) (Janku ve ark., 2018). Tip II EK'nin genetik değişiklikleri farklılık gösterdiği için hastalığın prognozu ve metastaz hızının değişkenlik gösterdiği düşünülmektedir. Bu kanser tipinde TP53 (Tümör protein p53) mutasyonları, Ki67 ve HER-2/neu (Human Epidermal Growth Factor Receptor 2) proliferasyonunda artış tespit edilmiştir (Tablo 1) (Getz ve ark., 2013).

Bokhman'ın sunduğu EK patogenezinde her iki kanser tipinin büyük ölçüde heterojen olması, aralarındaki metabolik ve endokrin sinyallerin örtüşmesi nedeniyle ilk başta düşünüldüğü kadar farklı olmadığı ortaya çıkmıştır (Kalampokas ve ark., 2022). Ayrıca farklı olduğu düşünülen risk faktörlerinin aslında her iki EK tipi ile de ilişkili olduğu kanıtlanmıştır (Brooks ve ark., 2019). Örneğin, Tip I ve Tip II EK arasında ayırt edici bir özellik olduğu düşünülen ER ekspresyonunun düşük grade'li Tip I EK'nin %95'inde, grade 3 Tip I EK'nin yalnızca %15-50'sinde bulunduğu görülmüştür. Tip II EK'nin %50'sinin aslında ER ekspresyonuna sahip olduğu bildirilmiştir (Kalampokas ve ark., 2022). Bokhman sınıflandırması klinikopatolojik faktörlerle moleküler özellikleri birleştirmede yetersiz kalması nedeniyle şu anda pratik bir fayda sağlayamamaktadır (Brooks ve ark., 2019).

Tablo 1. Bokhman endometrium kanseri sınıflandırması (Bokhman, 1983)

	Klinikopatolojik Tipi	
	Tip I (EEK)	**Tip II (NEEK)**
Klinik özellikler ile bağlantısı	Metabolik sendrom, obezite, hiperlipidemi, hiperglisemi ve artmış östrojen seviyesi	-
Tümoral grade	Düşük	Yüksek
Hormon reseptör	Pozitif	Negatif
Histoloji	Endometrioid	Non-endometrioid (seröz, berrak hücreli karsinom)
Genomik stabilite	Diploid, genellikle MIS (%40)	Anöploid

İlişkili mutasyon gösteren genler	KRAS, PIK3CA, ARIDIA, PIK3RI, PTEN	p53, HER2
Prognoz	İyi (5 yıllık toplam sağkalım oranı %85)	Kötü (5 yıllık toplam sağkalım oranı %55)

Histolojik Sınıflandırma

EK, uterus kavitesinin iç mukozal tabakası olan endometriyumdan kaynaklanır (Kalampokas ve ark., 2022). Histolojik değerlendirme EK'nin tanımlanmasında çok önemli bir yere sahiptir. Tümörün yerleştiği bölge, büyüklüğü varsa myometriyal invazyonun derinliği ve çevre organlara tutulumu makroskobik ve mikroskobik düzeyde dikkatli bir şekilde değerlendirilmektedir (Ignatov ve ark., 2018). 2014 yılında Dünya Sağlık Örgütü (WHO) sınıflandırmasından bu yana, büyük ölçüde Kanser Genom Atlası (The Cancer Genome Atlas-TCGA) analizinden elde edilen bulgulara dayanarak, EK'nin genomik temeline ilişkin bilgilerimizde önemli gelişmeler olmuştur. Bunlar EK'nin alt sınıflandırmasına uygun bir şekilde dahil edilmiştir. 2020 yılında 5. baskı WHO kadın genital tümörleri yeniden sınıflandırılmıştır (Tablo 2). EK endometrioid karsinom, seröz karsinom, berrak hücreli karsinom, undiferansiye karsinom, mikst hücreli karsinom olarak alt gruplara ayrılmıştır. Bu değişikliğe ek olarak, EK sınıflandırmasına mezonefrik adenokarsinom, mezonefrik benzeri adenokarsinom, skuamoz hücreli karsinom ve müsinöz karsinom olmak üzere dört yeni grup dahil edilmiştir. Karsinosarkom'un, mikst epitelyal ve mezenkimal malignite yerine endometriyal karsinom olarak yeniden sınıflandırılması en önemli değişikliklerden biri olmuştur (Masood & Singh, 2021).

Tablo 2. Endometriyum kanserinin WHO histolojik sınıflandırması (Masood ve Singh, 2021)

WHO 2014 EK sınıflandırması	WHO 2020 EK sınıflandırması
Endometrioid karsinom - Sekratuar - Villoglandüler - Skuamoz farklılaşmış	Endometrioid karsinom - POLEmut EK (%7) - MMR eksik - P53 mutant - Nonspesifik moleküler profil (NSMP)
Müsinöz karsinom	Seröz karsinom sınıflandırılamayan (NOS)
Seröz endometriyal intraepitelyal karsinom	Berrak hücreli adenokarsinom NOS
Seröz karsinom	Mikst hücreli adenokarsinom
Berrak hücreli karsinom	Undiferansiye karsinom NOS
Nöroendokrin tümörler - Düşük-grade - Yüksek grade	Squamoz hücre karsinom NOS

Mikst hücreli adenokarsinom	Mezonefrik adenokarsinom
Undiferansiye karsinom	Mezonefrik benzeri adenokarsinom
Dediferansiye karsinom	Müsinöz karsinom, intestinal tip
	Karsinosarkom NOS

EK'nin cerrahi evrelemesi klinik evrelemenin yerini almıştır. Uluslararası Obstetrik ve Jinekoloji Federasyonu (The International Federation of Gynecology and Obstetrics-FIGO) evrelemesi, Jinekolojik Onkoloji Komitesi tarafından 1988'de oluşturulmuş ve 2009'da tekrar revize edilmiştir. FIGO, EK için hücresel mimariyi ve glandüler farklılaşma derecesini temel alarak bir grade'leme sistemi önermiştir (Tablo 3) (Conlon ve ark., 2014). Bu revize edilmiş FIGO evrelemesinde, agresif olmayan histolojik tipler düşük grade'li (grade 1 ve 2) EEK'lerden oluşurken, agresif histolojik tipler yüksek dereceli EEK'nden (grade 3) ve diğer histolojik alt tiplerden oluşmaktadır. Daha da önemlisi, yüksek dereceli EEK (grade 3) prognostik, klinik ve moleküler açıdan heterojendir ve moleküler sınıflandırmanın uygulanmasından en fazla fayda sağlayan tümör tipidir.

Tablo 3. Endometriyum kanserinde grade evreleme sistemi (Conlon ve ark., 2014).

Grade	Özelliği
Grade 1	%5'in altında solid büyüme varlığı
Grade 2	%5-50 arasında solid büyüme varlığı
Grade 3	>%50 solid büyüme varlığı

Moleküler Sınıflandırma

Geçtiğimiz on yılda EK tanı ve tedavisindeki en büyük ilerlemelerden biri bu karsinomları moleküler olarak ayırmak ve sınıflandırmak olmuştur. 2013 yılında yapılan TCGA projesi ile tüm ekzom dizi analizi, transkriptom dizi analizi, genomik kopya sayısı analizi, protein dizisi analizi, mikrosatelit stabilite testi ve metilasyon profili ile 4 moleküler alt grup ortaya konulmuştur (Getz ve ark., 2013). Bu gruplar (i) DNA Polimeraz epsilon (POLEmut EC) enzimini kodlayan gende (ekzonükleaz alanı) mutasyon taşıyanlar, tümör hücrelerindeki olağanüstü yüksek mutasyon oranları nedeniyle ultramutasyonlu olarak da bilinir (%7); (ii) MMR eksik (MMRd) olanlar, bunlar da tümör hücrelerinde yüksek oranda mutasyon gösterdiğinden hipermutasyona uğramış olarak da bilinir (%28); (iii) TP53 onkogeninde mutasyon gösterenler, yüksek sayıda somatik kopya sayısı değişiklikleri nedeniyle kopya sayısı yüksek olarak da bilinir (%26); (iv) bu 3 moleküler defektten hiçbirine sahip olmayanlar, Nonspesifik Moleküler Profil (NSMP EK) olarak bilinen (%39) gruptur (Cancer Genome Atlas Research Network, 2013). TCGA alt grupları ve ilişkili moleküler değişiklikler, endometriyal

karsinomların histolojik alt grupları ile ilişkilidir (Tablo 2). TCGA'nın bu genomik, transkriptomik ve proteomik entegre analizi agresif tümörlere sahip kadınlar için adjuvan tedavi algoritmalarını etkileyecek yeni bir sınıflamanın temellerini atmıştır. Moleküler sınıflandırmaların yapılması hastalara doğru tedavi yöntemlerinin uygulanması ve yeni tedavi yöntemlerinin geliştirilmesi açısından oldukça büyük öneme sahiptir (Akhtar ve ark., 2019).

Endometriyum Kanserinde Evreleme

2021 yılında Avrupa Jinekolojik Onkoloji Derneği (The European Society of Gynaecological Oncology-ESGO), Avrupa Radyoterapi ve Onkoloji Derneği (the European Society for Radiotherapy and Oncology-ESTRO) ve Avrupa Patoloji Derneği (the European Society of Pathology-ESP) en iyi multidisipliner kanıt ve deneyime dayanarak FIGO evreleme, moleküler sınıflandırma ve grade'lendirmeyi entegre eden mevcut evreleme kılavuzlarını güncellemiştir (Concin ve ark., 2021). Risk kategorileri düşük, orta düzey, yüksek-orta seviye, yüksek ve ileri/metastatik şeklindedir (Brooks ve ark., 2019). FIGO evreleme sistemi Evre I, Evre II, Evre III ve Evre IV olacak şekilde yapılmaktadır (Tablo 4) (Petru ve ark., 2009). FIGO evrelemesi miyometriyal invazyon derinliği, servikal tutulum, nodal hastalık ve uzak metastazların incelenmesiyle belirlenmektedir (Kalampokas ve ark., 2022).

Tablo 4. FIGO evreleme sistemi (Petru ve ark., 2009)

EVRE I*	Tümör uterin korpusta sınırla
- Evre IA*	Tümör uterusta sınırlı, myometrial invazyon <1/2
- Evre IB*	Tümör uterusta sınırlı, myometrial invazyon >1/2
Evre II*	Tümör uterusta sınırlı, servikal stroma invazyonu var**
Evre III*	Yayılım bölgesel ve/veya lokal olarak mevcut
- Evre IIIA*	Tümör seroza veya adneksi invaze etmiş***
- Evre IIIB*	Vajinal veya parametrial tutulum var***
- Evre IIIC*	Metastaz pelvik ve/veya paraaortik lenf nodunda***
- Evre IIIC1*	Pelvik lenf nodu metastazı mevcut
- Evre IIIC2*	Paraaortik lenf nodu tutulumu mevcut (pelvik lenf nodu tutulumundan bağımsız)
Evre IV*	Mesane ve/veya barsak mukozası invazyonu ve/veya metastaz

*Tüm grade'ler için geçerli (G1, G2, G3)

**Sadece endoservikal glandüler tutulum Evre I olarak yorumlanmalı.

***Pozitif sitoloji evreden bağımsız olarak raporlanmalı

Endometriyum Kanseri Tedavi Yöntemleri

EK'nde tedavi yöntemi seçilirken hastalığın prognozunu ve evresini değerlendirmek gerekmektedir. Hastalarda yaş, histolojik sınıflandırma, histolojik grade, myometriyal ve lenfovasküler invazyon, lenf nodu metastazı, intraperitoneal invazyon ve hormon reseptör yapısı gibi prognozu değiştirecek olan değişkenler tedavi yöntemini de değiştirmektedir (Kalampokas ve ark., 2022).

Cerrahi Yöntem

Cerrahi, EK'nin birincil tedavi seçeneği olmaya devam etmektedir. Genellikle uterus ve serviksin çıkarıldığı total histerektomiyi ve hem fallop tüplerinin hem de overlerin çıkarıldığı bilateral salpingo-ooferektomiyi içerir. Lenf nodu değerlendirmesi, EK'nin cerrahi yönetiminin bir parçasıdır, ancak bunun için en iyi yöntem hala tartışmalıdır. Rutinde standart olarak lenfadenektomi yapılmamaktadır (Kalampokas ve ark., 2022). Metastaz ihtimali düşük veya uterusla sınırlı vakalarda lenf nodu biyopsisi yapılabilir. Eğer gerek duyulursa cerrahi evrelemenin de daha sağlıklı yapılması açısından lenfadenektomi yapılmalıdır. Ameliyat esnasında abdominal yapılar olası tutulum veya metastaz varlığını değerlendirmek için incelenmeli varsa şüpheli alanlardan biyopsi alınmalıdır. Cerrahi evreleme, prognozu önemli ölçüde etkilediği ve adjuvan tedavi kararını yönlendirdiği için çok önemlidir (Brooks ve ark., 2019).

Cerrahi işlem genellikle abdominal olarak gerçekleştirilir fakat vajinal yolla da yapılması mümkündür. Vajinal histerektominin dezavantajı abdominal yapıların değerlendirilmesindeki güçlükten kaynaklanmaktadır. Olası endikasyon durumunda lenfadenektomi, omentektomi gibi ek cerrahi işlemlerin yapılması mümkün değildir. Genel olarak, periton boşluğuna girildiğinde titiz bir abdominal ve pelvik muayene yapılmalıdır. Mümkün olduğunda, önemli ekstrauterin hastalık veya şüpheli lezyonlar çıkarılmalı veya biyopsi yapılmalıdır. Bununla birlikte, periton sıvısının sitolojisinin rutin olarak yapılmaması önerilmektedir, çünkü pozitif sonuçlar uterus müdehalesine yorumlanabilmektedir. Omentumun görsel değerlendirmesi berrak hücreli, seröz karsinom ve karsinosarkom gibi bazı yüksek grade'li histolojik tipler için yetersiz göründüğünden, omentektomi cerrahi prosedüre dahil edilmelidir. Tam veya optimal sitoredüksiyon gerçekleştiğinde, OS ve progresyonsuz sağkalım (Progression-free survival-PFS) daha uzun sürmektedir (Brooks ve ark., 2019).

Mevcut cerrahi yöntemler, açık cerrahi/laparotomi veya minimal invazif cerrahi (MIC)'dir. Son yıllarda esas olarak laparoskopik cerrahi (LC) ve robotik cerrahi (RC) en uygun yöntemler olarak ortaya çıkmıştır (Kalampokas ve ark., 2022). Bu yöntemler hastanede kalış süresini, cerrahi komplikasyonların azalmasını ve daha hızlı iyileşmeyi sağlasa da lenfadenektominin genişliği, overlerin korunup korunmayacağı, omentektomi ve adjuvan tedavinin belirlenmesi gibi faktörler cerrahi yöntemin belirlenmesini değiştirebilmektedir.

İngiltere'de 2020 yılında yayınlanan retrospektif bir kohort çalışmasında, MIC'nin açık cerrahiye kıyasla faydaları hem erken hem de ileri EK evreleri açısından ortaya konulmuştur. Açık cerrahide MIC'ye kıyasla daha uzun hastanede yatış süresine ihtiyaç duyulduğu doğrulanırken, MIC için genel komplikasyon oranının %6.6 olduğu belirtilmiştir. MIC ameliyat sonrası ağrının azalmasıyla da ilişkilendirilmiştir. Günümüzde İngiliz Jinekolojik Kanser Derneği (BGCS) uygun hastalar için MIC önerirken (Morrison ve ark., 2021), ESGO, ESTRO ve ESP yüksek riskli EK hastalarında bile MIC önermektedir (Concin ve ark., 2021).

Rutin cerrahi tedavi yöntemleri sırasında hastanın genel durumu, yaşı da tedavi sürecini değiştirebilmektedir. Ooferektomi, özellikle Lynch sendromlu hastalarda, herhangi bir over metastazını veya primer over tümörünü ortadan kaldırmak için standart prosedüre dahildir. Bununla birlikte, yaklaşık %50 endometriyal invazyonu olan ve preoperatif tanı prosedürlerinde ekstrauterin hastalık belirtisi olmayan, EEK olan genç, premenaposal hastalarda overlerin korunması düşünülebilir. Cerrahi işlem kısıtlandığı için progestajenik ajanlar kullanılarak medikal tedavi denenebilir fakat bu durumlarda nüks etme riski çok daha fazladır (Morrison ve ark., 2021).

EK tedavisi sırasında rutinde lenfadenektomi yapılması hala tartışmalı bir konudur. Birçok kanserde olduğu gibi EK de çoğunlukla lenfatik yolla yayılım göstermektedir fakat erken evre teşhis almış hastalarda lenfadenektominin sağkalım açısından avantaj sağladığını gösteren bir çalışma bulunmamaktadır. Lenfadenektomi çoğunlukla prognozu belirlemek ve adjuvan tedavi açısından yapılmaktadır. Lenfadenektominin beraberinde getireceği problemleri önlemek açısından sentinel lenf nodu diseksiyonu yapılması önerilmiştir, fakat özellikle ileri evre kanserlerde lenf nodları büyüyüp drenajı azalacağı için yöntemin başarısız olabileceği göz önünde bulundurulmalıdır (Brooks ve ark., 2019).

Sonuç olarak erken evre (Evre I) EK'nde standart cerrahi tedavi total histerektomi ve bilateral salpingo-ooferektomidir. Orta-yüksek risk (Evre IA, G3, IB) EK'nde bunlara ek olarak lenfadenektomi yapılması ve cerrahi evrelenmenin tamamlanması gerekmektedir. Evre II olduğunda radikal histerektomi, bilateral salpingo-ooferektomiye ek olarak pelvik bölge lenfadenektomi yapılmaktadır. Evre III ve IV olduğunda ise mümkün olduğu sürece paraaortik lenfadenektomi ve diğer yöntemler bir arada uygulanmalıdır. Metastaz çok fazla uzak mesafelere yayıldıysa palyatif cerrahi alternatif bir seçenektir (Fotopoulou ve ark., 2010).

Radyoterapi

Radyoterapi, EK tedavi standartlarında adjuvan yöntemler arasında yer almaktadır. Pelvis eksternal beam radyoterapisi, tüm pelvik radyoterapi ve vajinal brakiterapiyi kapsamaktadır. Risk sınıflandırmasında adjuvan radyoterapi (ART)'de önemli bir rol oynamaktadır (Kalampokas ve ark., 2022).

Düşük riskli Evre I EK tanısı konulan hastalarda, brakiterapi, cerrahi tedaviden daha avantajlı olmadığı için ART için uygun değildir. Orta riskli, yüksek riskli ve yüksek-orta riskli EK için brakiterapi önerilirken, lenfovasküler saha invazyonu (LVSI) varlığında eksternal beam radyasyon tedavisi (EBRT) de önerilir. EBRT uygulanan grupta vajinal ve pelvik nüks oranının azaldığı fakat sağkalım oranlarının iki grup için benzer olduğu gözlenmiştir. Fakat grade 3 tümörüne sahip olan hastalarda EBRT nüks oranını azaltıp sağkalım oranını arttırmaktadır (Hamilton ve ark., 2021).

Yapılan başka bir çalışmada grade 2-3 Evre IB veya IC olan hastalarda pelvik radyoterapinin sağkalım oranını değiştirmediği fakat vajinal nüks oranını azalttığı saptanmıştır. 2007'de yapılan bir meta-analizde grade 3, Evre IC tümörlerde adjuvan tedavi yöntemi olarak uygulanan radyoterapinin sağkalım oranını arttırdığı raporlanmıştır (ASTEC/EN.5 Study Group, 2009). Bu nedenle tedavi yöntemi belirlenirken evre ve grade göz önünde bulundurularak tedavi çizelgesi oluşturulmalıdır (Boothe ve ark., 2019, Hamilton ve ark., 2021).

ASTEC/EN.5, Jinekolojik Onkoloji Grubu (Gynecological Oncology Group-GOG)-99, Endometriyal Karsinomda Postoperatif Radyasyon Tedavisi (The Post Operative Radiation Therapy in Endometrial Carcinoma-PORTEC)-1 ve (PORTEC)-2 gibi çeşitli çalışmalar, erken evre orta riskli veya yüksek riskli EK ile ilgili olarak pelvik ve vajinal nüksler üzerindeki

etkinliğine rağmen OS'da hiçbir fark göstermemiştir. OS üzerindeki etkisi sınırlı olmasına rağmen, yüksek riskli p53+ ve yüksek riskli Evre III C1 veya C2 EK için eşzamanlı kemoradyoterapi (KRT) modeli önerilmiştir (PORTEC-3 protokolü), burada servikal tutulum, LVSI veya Evre III ve Evre III EK vakalarında brakiterapi desteği belirtilmiştir (Boothe ve ark., 2019; Hamilton ve ark., 2021)

ART'nin pelvik yayılım açısından kontrol sağlaması ile birlikte sağkalım açısından ve uzak organ metastazının engellenmesi açısından pozitif katkısı olduğu raporlanmamıştır.

Kemoterapi

Kemoterapi, yüksek riskli EK tedavi stratejilerinin temel unsuru olmaya devam etmektedir. Karboplatin ve paklitaksel daha az toksik olmalarının yanı sıra OS ve PFS süresindeki benzer sonuçlar nedeniyle yaygın olarak kullanılmaktadır. Ulusal Kapsamlı Kanser Ağı kılavuzlarına göre miyometrial invazyon ile karakterize Evre IA, Evre IB veya Evre III'ün berrak hücreli veya seröz tümörleri olan hastalar vajinal brakiterapili ya da vajinal brakiterapisiz kemoterapiye aday olabilirler. Aynı zamanda Evre IB ve II, grade C EK hastalarına da uygulanabilir. Evre IIIB ve IIIC EK genellikle radyoterapiyle birlikte kemoterapi protokollerini takip eder, rezektabl Evre IV hastalık için sitoredüktif cerrahi sonrası kemoterapi önerilmektedir (Kalampokas ve ark., 2022).

Sistemik kemoterapi genellikle yaygın primer hastalığı veya ekstrapelvik nüksleri olan kadınlar için kullanılmıştır. İlerlemiş veya nüks eden EK olan kadınlarda, hastaların en az %20'sinde kanıtlanabilir, objektif yanıt veren tek ajanlar arasında doksorubisin, sisplatin, karboplatin, paklitaksel ve topotekan yer almaktadır. Kombinasyon kemoterapisinin, tek ajan tedavisine göre daha yüksek yanıt oranları elde ettiği rapor edilmiştir. Bununla birlikte, kombinasyon kemoterapisi önemli derecede daha yüksek toksisite ile ilişkilidir. Bu nokta, ilerlemiş veya nüks eden EK tedavisinde özellikle önemlidir, çünkü hastaların çoğu daha önce radyasyon almış ve birden fazla komorbid hastalık barındırmıştır. Bu da onları standart çok ajanlı sitotoksik tedavilerin yan etkilerine dayanma olasılıklarını azaltır (Santin ve ark., 2004).

Sisplatin ve doksorubisin kombinasyonunun birinci basamak kemoterapide güncel tedavi seçeneği olduğu düşünülmektedir. Doksorubisinin (60 mg/m^2) tek başına ve sisplatin (50 mg/m^2) ile

kombinasyon halinde etkinliği, ilerlemiş veya nüks eden EK olan 297 hasta üzerinde yapılan randomize bir çalışmada (faz III) değerlendirilmiştir. Doksorubisin artı sisplatin için %45'lik bir genel yanıt gözlenirken, yalnızca sisplatin alan hastalarda bu oran %27 olarak rapor edilmiştir (Thigpen ve ark., 1993).

Son zamanlarda paklitaksel'in ilerlemiş veya nüks eden EK hastalarda kullanılması önemli ölçüde dikkat çekmiştir. Paklitaksel ilerlemiş veya nüks eden hastalıkta tek ajan olarak kullanıldığında %36-43'lük yanıt oranları rapor edilmiştir ve daha da önemlisi, platine dirençli endometriyal tümörlere karşı anlamlı aktivite gösterilmiştir Paklitaksel ilerlemiş veya nüks eden hastalıkta tek ajan olarak kullanıldığında platine dirençli endometriyal tümörlere karşı anlamlı aktivite sergilemesinin yanı sıra %36-43'lük yanıt oranları rapor edilmiştir (Miller ve ark., 2002). GOG, karboplatin (her 4 haftada bir uygulanan AUC 5-7) ile kombine paklitakselin (28 günde bir 3 saat boyunca 175 mg/m^2) etkinliği ve toksisitesi üzerine bir çalışma (Faz II) sonuçlarını bildirmiştir. Bu çalışmada, primer ileri evre EK olan 21 hasta (cerrahi Evre IIIB veya daha büyük, makroskopik over tutulumu olan Evre IIIA veya rezidüel hastalığı olan Evre II olarak tanımlanmıştır) ve cerrahi ve/veya radyoterapi sonrası nüks eden EK olan 18 kemoterapi almamış hasta değerlendirilmiştir. İlk hasta grubunda, yanıt oranının %78 olduğu bildirilmiştir. İkinci hasta grubunda ise %56'lık bir yanıt oranı gözlenmiş, 6 aylık ortalama hastalıksız sağkalım ve 15 aylık ortalama OS elde edilmiştir (Hoskins ve ark., 2021). GOG yakın zamanda, ilerlemiş veya tekrarlayan EK 266 kemoterapi almamış hastada doksorubisin artı sisplatin (AP) ile doksorubisin, sisplatin ve paklitakselden (TAP, yani bu hastalığa karşı en yüksek belgelenmiş etkinliğe sahip üç ajan) oluşan üç ilaçlı bir rejimi granülosit koloni uyarıcı faktör desteğiyle karşılaştıran randomize, prospektif bir çalışmayı (GOG 177) tamamlamıştır. AP'ye kıyasla TAP'ye yanıt veren hasta sayısı önemli ölçüde daha fazla görülmüştür (sırasıyla %57'si %22'lik tam yanıtla %33'ü %7'lik tam yanıtla; $p<0,001$). Ayrıca, 5 aylık PFS AP için %50 iken TAP için %67 olmuştur. İlginç bir şekilde, AP hastalarının %26'sı ilk kurtarma tedavisi olarak paklitaksel almıştır. TAP, AP'ye göre daha az grade 4 nötropeni (36'ya karşı %50), ancak daha fazla grade 3 periferik nöropati (12'ye karşı %1) oluşturmuştur. TAP alan beş hastada konjestif kalp yetmezliği görülürken AP alan hiçbir hastada görülmemiştir (Fleming ve ark., 2001)

Son zamanlarda EK'nde monoterapi olarak verilen karboplatinin etkinliği ve toksisitesi rapor edilmiştir. Sisplatin ile karşılaştırıldığında daha

düşük toksisite profili nedeniyle karboplatin, birinci basamak tedavide kombinasyon rejimlerinde sisplatine alternatif olarak önerilmiştir. Bu çalışmada nüks eden ve/veya metastatik hastalığı olan kadınlara birinci (n=43) veya ikinci basamak (n=17) kemoterapi olarak karboplatin uygulanmıştır. Üç tam yanıt ve beş kısmi yanıt elde edilerek genel yanıt oranı %13 olmuştur. Daha önce kemoterapi almış olan hastalarda yanıt alınmamıştır. Grade 4 toksisite gözlenmemiş olup, çoğunlukla daha önce radyoterapi almış hastalarda olmak üzere beş kez grade 3 beyaz kan hücresi toksisitesi meydana gelmiştir (van Wijk ve ark., 2003).

Platin bazlı tedavileri başarısız olan ileri evre veya nüks eden EK hastaların prognozu çok kötüdür. İkinci basamak tek ajan tedavilerinin gözden geçirilmesi, bu hasta grubu için %10'dan daha az düşük yanıtlar ve 9 aydan daha az ortalama OS süreleri ortaya koymaktadır (Cancer Genome Atlas Research, 2013; Masood & Singh, 2021).

Kemoradyoterapi

KRT'nin adjuvan kemoterapiye veya tek başına radyoterapiye üstün olup olmadığı hala tartışmalıdır. Adjuvan kemoterapiyi adjuvan KRT ile karşılaştıran prospektif çalışmalar mevcut değildir. Radyasyon tedavisi, kemoterapiden önce, sonra veya kemoterapi arasında kullanılabilir (Kalampokas ve ark., 2022).

EK'nde PORTEC-3 çalışması, adjuvan kemoterapinin (4 kür karboplatin AwUC5 ve paklitaksel 175 mg/m^2) ardından eş zamanlı KRT'nin (2 kür sisplatin 50 mg/m^2), Evre III EK'li hastalarda 5 yıllık OS'ı artırmadan beş yıllık başarısızlıksız sağkalımı iyileştirdiğini gösterdi. Bununla birlikte, orta-yüksek riskli evre II EK ve Evre I ila II berrak hücreli veya seröz tümörleri içeren bir çalışmada (faz III) (GOG-249), vajinal brakiterapinin ardından kemoterapinin (3 kür karboplatin AwUC6 ve paklitaksel 175 mg/m2), pelvik RT şemasına kıyasla daha fazla akut toksisite ve nodal nükslerle sonuçlandığını ortaya koymuştur. İki grup arasındaki farkların 36 aylık OS ve tekrarlamasız sağkalımın yanı sıra geç toksisite açısından minimum düzeyde olduğu bildirilmiştir (Randall ve ark., 2019).

Hormon Tedavisi

EK'nde hormon tedavisi özellikle metastaza uğramış ya da rekürrens hastalık bulgularında ek tedavi yöntemi olarak tercih edilmektedir. Bununla birlikte hormonal tedavinin uygulanması için düşük grade endometrioid, düşük tümör yükü ve düşük metastaz hızı olan tümörler tercih edilmelidir.

Erken evre EK'nde hormonal tedavinin etkinliğinin kanıtlanması açısından yeterli çalışma bulunmamaktadır (Boothe ve ark., 2019).

Hormon tedavisi uygulanırken amaç kanser hücrelerinin çoğalmasını destekler nitelikte olan hormonların seviyesini azaltmak ve metastazı engellemektir. Metastatik tümörler içerisinde hormonal tedavinin etkinliğini belirleyen temel kriterler, östrojen-progesteron reseptörlerinin pozitif olması (ER/PR ekspresyonu), rekürrens olmayan uzun süreli sağkalım, hastalığın lokasyonu, pelvik dışı metastazın varlığı veya yokluğu ve iyi diferansiye tümörlerdir. Özellikle düşük grade'e sahip ve ER/PR ekspresyonu pozitif olan endometriyum kanserlerinde progestasyonel ajanlar kullanılması pozitif yanıt sağlamıştır. Ancak bu ikinci seçenek olarak uygulanan tedavi yöntemleri için henüz bir standardizasyon oluşturulmamıştır (Santin ve ark., 2004).

Östrojen kaynaklı proliferasyonun anti-östrojenler tarafından inhibisyonu, EK'nde progestin tedavisine alternatif olarak kullanılmaktadır. Günümüzde kullanılan anti-östrojenik ilaçlar, seçici ER modülatörleri (SERM) veya seçici ER aşağı düzenleyiciler (down-regulators) (SERD) ve aromataz inhibitörleridir. Tamoksifen ve fulvestrant gibi SERM'ler ve SERD'ler, ER'nü bloke ederek anti-proliferatif etki gösterir. Tamoksifenin endometriyumdaki ER üzerinde hem uyarıcı hem de bloke edici etkileri bulunurken, raloksifen ve arzoksifen yalnızca ER'nü bloke etmektedir (Goldstein ve ark., 2012). Fulvestrant ise ER üzerinde antagonist etkilere sahiptir. Anastrozol, letrozol ve eksemestan gibi aromataz inhibitörleri ise özellikle postmenapozal kadınlarda yağ dokusunda aromatazın östrojen tümörüne maruziyetini sınırlamaktadır. Anti-östrojenlerin kullanımında EK'ndeki yanıt oranlarına ilişkin sınırlı veri bulunmaktadır. Kullanılan ilaçlar ve dozların etkinliği açısından birbiri arasında farklılık veya üstünlük gösterilmemiştir (Carlson ve ark., 2014).

İmmünoterapi

İmmünoterapi, vücudun kendi tümör bağışıklık tepkisini modüle eden yenilikçi bir kanser tedavisidir. Ancak karmaşık olması, yan etkilerinin olması nedeniyle halen yoğun olarak çalışılmaktadır. İmmünoterapiler iki şekilde sınıflandırılabilir: (i) bağışıklık tepkisinin transfer edilen hücreler veya aşılar tarafından aktif olarak tetiklendiği tedaviler, (ii) bağışıklık kontrol noktası inhibitörleri gibi transfer edilen antikorlar tarafından pasif olarak tetiklendiği tedaviler. EK ile ilişkili olarak peptit, nükleik asit ve dendritik hücre bazlı aşılar günümüzde denenmektedir. Ancak yine de klinik olarak onaylanması gerekmektedir (Cao ve ark., 2023).

Pasif immünoterapiler arasında programlanmış ölüm ligandı 1 (Programmed cell death ligand 1- PD-L1) veya sitotoksik T-lenfosit-ilişkili protein 4 (cytotoxic T lymphocyte antigen 4-CTL4) hedeflenerek immün kontrol noktası blokajının yanı sıra bispesifik T-hücre bağlayıcı (Bispecific T cell engager-BiTE) antikorlar yer almaktadır (Longoria ve ark., 2015). NF-κB (Nuclear Factor kappa B) ve Myc gibi hücresel büyümeyi ve proliferasyonu düzenleyen hücre içi sinyal yolaklarının hedeflenmesi umut verici bir terapötik stratejiyi temsil etmektedir. EK'ni hedef alan diğer sinyal yolakları arasında rapamisinin memeli hedefi (mTOR), insülin benzeri büyüme faktörü (IGF) ve epidermal büyüme faktörü (EGF) gibi yolaklar yer almaktadır. Burada reseptörler veya kinazlar spesifik inhibitörler tarafından hedeflenmektedir. Örneğin, bir mTOR inhibitörü olan Temsirolimus'un kullanıldığı bir çalışmada (faz II), kemoterapi almayan ve tedavi edilen hastalarda sırasıyla %14 ve %4 kısmi yanıtın yanı sıra %69 ve %48 stabil hastalık görülmüştür (Oza ve ark., 2011). Nüks eden veya metastatik EK'nde EGF reseptör (EGFR) tirozin kinaz aktivitesinin seçici inhibitörü erlotinib'in kullanıldığı bir çalışmada (faz II) %12.5 gibi düşük bir yanıt oranı göstermiştir (Oza ve ark., 2008). Bununla birlikte, EGFR ekspresyon düzeylerinin/mutasyonlarının dikkate alınması klinik sonuçları iyileştirebilir, çünkü in vitro ve in vivo çalışmalar erlotinib'in sadece yüksek evreli EK hücrelerinde EGFR'nün anti-tümör etkisi olduğunu göstermiştir (Nishimura ve ark., 2015).

Tümörü infiltre eden lenfositlerin varlığı, EK'nde olumlu bir prognostik faktör olduğundan ve bağışıklık sisteminin aktif bir rolüne işaret ettiğinden, programlı hücre ölümü (Programmed cell death-PD-1)/PD-L1 kontrol noktası inhibitörleri gibi hedefe yönelik tedaviler, EK'nde etkili olma potansiyeline sahip gibi görülmektedir. PD-1 ve PD-L1 sıklıkla EK'nde eksprese edilir, dolayısıyla immün gözetim ve yanıttan kaçınılır. EK için yapılan bir meta-analiz, PD-L1 ekspresyonunun OS ile ilişkili olmadığını, ancak zayıf farklılaşma ve ileri tümör evresi ile pozitif korelasyon gösterdiğini ortaya koymuştur. PD-L1'in bu yoğun ekspresyonuna bağlı olarak, EK hücre hatlarında PD-L1'in baskılanması, hücre büyümesini önemli ölçüde inhibe etmiştir (Green ve ark., 2020).

Günümüzde, faz II/III çalışmalarında PD-1 veya PD-L1'i hedef alan ve dolayısıyla PD-1 ve B7.1 ile etkileşimi hedefleyen çeşitli immün kontrol noktası inhibitörleri yer almaktadır (Green ve ark., 2020). Lenvatinib ile birlikte PD-L1'i hedef alan bir antikor olan Pembrolizumab, sistemik tedavi sonrasında ilerlemiş ER hastalarında umut verici antitümör aktivite

göstermiştir (Makker ve ark., 2020). Yapılan bir çalışmada (faz III), prebolizumab artı lenvatinib tedavisinin, kemoterapiye kıyasla genel olarak olumlu bir fayda/risk profiline sahip olduğunu bildirilmiştir (Lorusso ve ark., 2021).

Genel olarak, EK'inde PD-1/PD-L1'in hedeflenmesi, kanserin tekrarını önlemek ve klinik sonuçları iyileştirmek için önemli anti-tümör etkileri olan KKH'lerini de hedef alan umut verici bir terapötik strateji gibi görünmektedir.

Endometriyal Kök Hücreler

Kanser kök hücreleri (KKH), kendini yenileme ve tümörün büyük kısmını oluşturan farklılaşmış hücrelere yol açma kapasitesine sahip tümör hücrelerinin bir alt popülasyonu olarak tanımlanır. Kanser hücrelerinin bu küçük alt popülasyonu, tümör büyümesi, invazyonu ve metastazının yanı sıra tedavi direnci ve kanserin nüks etmesinden de sorumlu olabileceğinden klinik açıdan çok büyük ilgi görmektedir. Çok sayıda kanser, ilgili dokunun gelişmesinden ve korunmasından sorumlu olan kök hücre alt popülasyonunu içeren dokularda ortaya çıkmaktadır. Birçok tümörün morfolojisi, genetik lezyonları, hücre proliferasyon kinetiği ve tümör tek bir hücreden başlatıldığında bile tedaviye yanıtı açısından önemli heterojenite sergilemesi nedeniyle KKH'nin varlığı birkaç on yıldır varsayılmıştır (Amant ve ark., 2018).

İnsan endometriyumunda nadir bir epitelyal kök/progenitör hücre popülasyonunun tanımlandığı göz önüne alındığında, bu hücrelerin veya onların soylarının EK'ni başlatabilecek ve sürdürebilecek varsayılan KKH'nin kaynağı olması mümkündür. Çalışmalar, potansiyel EK kök hücreleri (EKKH)'nin kendini yenileme, çoğalma ve farklılaşma yetenekleri gösterdiğini ortaya koymuştur. EKKH'nin keşfi, tümör biyolojisi ve tedavi yaklaşımlarına ilişkin kanser araştırmalarının perspektifini büyük ölçüde değiştirmiştir. Bu potansiyel EKKH ve farklılaşmış soyları bir tümörü başlatma yeteneklerini kanıtlamak için CD44, CD133 ve CD24 gibi spesifik hücre yüzeyi antijenleri ile birlikte implantasyon ve tümör küresi oluşumu analizleri kullanılarak tanımlanırlar. Bunlara ek olarak, EKKH'nin tümörijenik fenotipini doğrulamak için invazyon, migrasyon ve kemorezistans analizleri gerçekleştirilir. CD133/CD44+ EKKH tümör küreleri oluşturabilmiştir, gelişmiş kemorezistans göstermiştir ve bağışıklık sistemi yetersiz farelere nakledildiğinde ebeveyn tümörle aynı fenotipli tümör oluşumunu başlatabilmiştir (Hubbard & Caroline, 2010).

EKKH için belirteçlerin keşfedilmesiyle, EKKH'nin izole edilip karakterize edilebilmesi ve EK'nin gelişimindeki rollerinin daha fazla araştırılması beklenilmektedir. Bu bilgi, KKH'ni hedef alan ancak normal endometriyal kök/progenitör hücreleri ve diğer hücreleri koruyan yeni tedavi yöntemlerinin geliştirilmesinin yolunu açmaktadır. Bu tür tedaviler özellikle uterusun korunabildiği erken evre ve pre-menapozal EK adayları için ve histerektominin küratif olmadığı ve mevcut tedavilerin KKH yerine toplu tümör hücrelerini hedef aldığı geç evre vakalar için faydalı olacaktır.

KAYNAKLAR

Akhtar M, Al Hyassat S, Elaiwy O, Rashid S, Al-Nabet ADMH. (2019). Classification of Endometrial Carcinoma: New Perspectives beyond Morphology. Adv Anat Pathol, 26(6), 421-427.

Amant F, Mirza MR, Koskas M, Creutzberg CL. (2018). Cancer of the corpus uteri. Int J Gynaecol Obstet, 143(2), 37–50.

ASTEC/EN.5 Study Group, Blake P, Swart AM, Orton J ve ark. (2009). Adjuvant external beam radiotherapy in the treatment of endometrial cancer (MRC ASTEC and NCIC CTG EN.5 randomised trials): pooled trial results, systematic review, and meta-analysis. 373(9658), 137-146.

Boothe D, Wolfson A, Christensen M, Francis S, Werner TL, Gaffney DK. (2019). Lymphovascular Invasion in Endometrial Cancer. Am. J. Clin. Oncol, 42, 549-554.

Brooks RA, Fleming GF, Lastra RR ve ark. (2019). Current recommendations and recent progress in endometrial cancer. CA Cancer J. Clin, 69, 258-279.

Bokhman JV. (1983). Two pathogenetic types of endometrial carcinoma. Gynecol Oncol, 15(1), 10-17.

Cancer Genome Atlas Research Network. (2013). Integrated genomic characterization of endometrial carcinoma. Nature, 497(7447), 67-73.

Cao W, Ma X, Fischer JV, Sun C, Kong B, Zhang Q. (2021). Immunotherapy in endometrial cancer: Rationale, practice and perspectives. Biomark Res, 9, 49.

Carlson MJ, Thiel KW, Leslie KK. (2014). Past, present, and future of hormonal therapy in recurrent endometrial cancer. Int J Women's Health, 6, 429-435.

Colombo N, Creutzberg C, Amant F ve ark. (2016). ESMO-ESGO-ESTRO consensus conference on endometrial cancer: diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol, 2016, 27(1), 16-41.

Concin N, Creutzberg CL, Vergote I ve ark. (2021). ESGO/ESTRO/ESP Guidelines for the management of patients with endometrial carcinoma. Virchows Archiv, 478(2), 153-190.

Conlon N, Leitao MM, Abu-Rustum NR, Soslow RA. (2014). Grading uterineendometrioid carcinoma a proposal that binary is best. Am J Surg Pathol, 38(12), 1583-1587.

Fleming GF, Fowler JM, Waggoner SE ve ark. (2001). Phase I trial of escalating doses of paclitaxel combined with fixed doses of cisplatin and doxorubicin in advanced endometrial cancer and other gynecologic malignancies: a Gynecologic Oncology Group study. J Clin Oncol, 19, 1021-1029.

Fotopoulou C, Savvatis K, Kraetschell R, Schefold JC, Lichtenegger W, Sehouli J. (2010). Systematic pelvic and aortic lymphadenectomy in intermediate and high-risk endometrial cancer: lymph-node mapping and identifi cation of predictive factors for lymph-node status. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol, 149, 199-203.

Getz G, Gabriel SB, Cibulskis K, ve ark. (2013). Integrated genomic characterization of endometrial carcinoma. Nature, 497(7447), 67-73.

Green AK, Feinberg J, Makker V. (2020). A Review of Immune Checkpoint Blockade Therapy in Endometrial Cancer. Am Soc Clin Oncol Educ Book, 40, 1-7.

Domchek SM, Robson ME. (2019). Update on genetic testing in gynecologic cancer. Review J Clin Oncol, 37(27), 2501-2509.

Goldstein SR, Bhattoa HP, Neven P, Cox DA, Dowsett SA, Alam J ve ark. (2012). Gynecologic effects of arzoxifene in postmenopausal women with osteoporosis or low bone mass. Menopause, 19, 41-47.

Hamilton CA, Pothuri B, Arend RC ve ark. (2021). Endometrial cancer: A society of gynecologic oncology evidence-based review and recommendations. Gynecol. Oncol, 160, 817-826.

Janku F, Yap TA, Meric-Bernstam F. (2018). Targeting the PI3K pathway in cancer: Are we making headway?, Nature Reviews Clinical Oncology. Nature Publishing Group, 273-291.

Hoskins PJ, Swenerton KD, Pike JA ve ark. (2001). Paclitaxel and carboplatin, alone or with irradiation, in advanced or recurrent endometrial cancer: a Phase II study. J. Clin. Oncol, 19, 4048-4053

Hubbard SA, and Caroline E, Gargett CE. (2010). Focus on Stem Cells in Human Reproduction A cancer stem cell origin for human endometrial carcinoma?. Reproduction, 140, 23-32.

Ignatov T, Eggemann H, Costa SD, Ortmann O, Ignatov A. (2018) Endometrial cancer subtypes are associated with different patterns of recurrence. J Cancer Res ClinOncol, 144(10), 2011–2017.

Kalampokas E, Giannis G, Kalampokas T ve ark. (2022). Current Approaches to the Management of Patients with Endometrial Cancer. Cancers (Basel), 14(18), 4500.

Lorusso D, Colombo N, Casado Herraez A ve ark. (2021). Health-related quality of life (HRQoL) in advanced endometrial cancer (aEC) patients (pts) treated with lenvatinib plus pembrolizumab or treatment of physician's choice (TPC). J. Clin. Oncol, 39, 5570.

Longoria T C, Eskander RN. (2015). Immunotherapy in endometrial cancer-An evolving the rapeutic paradigm. Gynecol. Oncol. Res. Pract, 2, 11.

Makker V, Taylor MH, Aghajanian C ve ark. (2020). Lenvatinib Plus Pembrolizumab in Patients With Advanced Endometrial Cancer. J. Clin. Oncol, 38, 2981-2992.

Masood M, Singh N. Endometrial carcinoma: changes to classification (WHO 2020). (2021). Diagnostic Histopathology, 27 (12), 493-499.

Miller DS, Blessing JA, Lentz SS, Waggoner SE. (2002). A Phase II trial of topotecan in patients with advanced, persistent, or recurrent endometrial carcinoma: a Gynecologic Oncology Group study. Gynecol. Oncol, 87, 247-251.

Morrison J, Balega J, Buckley L ve ark. (2021). British Gynaecological Cancer Society (BGCS) uterine cancer guidelines: Recommendations for practice. Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol, 270, 50-89.

Morice P, Leary A, Creutzberg C ve ark. (2016). Endometrial cancer. Lancet. 387(10023), 1094-1108.

Nishimura T, Nakamura K, Yamashita S, Ikeda S, Kigure K, Minegishi T. (2015). Effect of the molecular targeted drug, erlotinib, against endometrial cancer expressing high levels of epidermal growth factor receptor. BMC Cancer, 15, 957.

Oza AM, Elit L, Tsao MS ve ark. (2011). Phase II study of temsirolimus in women with recurrent or metastatic endometrial cancer: A trial of the NCIC Clinical Trials Group. J. Clin. Oncol, 29, 3278-3285.

Oza AM, Eisenhauer EA, Elit L ve ark. (2008) Phase II study of erlotinib in recurrent or metastatic endometrial cancer: NCIC IND-148. J. Clin. Oncol, 26, 4319-4325.

Petru E, Lück HJ, Stuart G, Gaffney D, Millan D, Vergote I. (2009). Gynecologic Cancer Intergroup (GCIG) proposals for changes of the

current FIGO staging system. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol, 143(2), 69-74.

Randall ME, Filiaci V, McMeekin DS ve ark. (2019). Phase III Trial: Adjuvant Pelvic Radiation Therapy Versus Vaginal Brachytherapy Plus Paclitaxel/Carboplatin in High-Intermediate and High-Risk Early-Stage Endometrial Cancer. J. Clin. Oncol, 37, 1810-1818.

Santin AD, Bellone S, O'Brien TJ, Pecorelli S, Cannon MJ and Roman JJ. Current treatment options for endometrial cancer. (2004). Expert Rev Anticancer Ther, 4(4), 679-689.

Thigpen T, Blessing J, Homesley H ve ark. (1993). Phase III trial of doxorubicin +/- cisplatin in advanced or recurrent endometrial carcinoma: a Gynecologic Oncology Group study. Proc. Am. Soc. Clin. Oncol, 12, 261.

Veena P, Maheshwari A. (2017). Diagnosis and Pre-management Workup of Endometrial Carcinoma. Current Concepts in Endometrial Cancer, 41-53.

van Wijk FH, Lhomme C, Bolis G ve ark. (2003). European Organization for Research and Treatment of Cancer. Gynaecological Cancer Group. Phase II study of carboplatin in patients with advanced or recurrent endometrial carcinoma. A trial of the EORTC Gynaecological Cancer Group. Eur. J. Cancer, 39, 78-85.

van Weelden WJ, Massuger LFAG, ENITEC, Pijnenborg JMA and Romano A. (2019). Anti-estrogen Treatment in Endometrial Cancer: A Systematic Review. Front. Oncol, 9, 359.

BİYOMEDİKAL ALANDA KULLANILAN NANOPARTİKÜLLERİN HEPATOTOKSİSİTESİ

Seda ŞİMŞEK

- Kurum Bilgisi: Histoloji ve Embriyoloji Bölümü, Tıp Fakültesi, Selçuk Üniversitesi, Konya/TÜRKİYE
- ORCID: 0000-0003-4237-5831
- Mail: seda.simsek@selcuk.edu.tr

NANOMALZEMELERİN SINIFLANDIRILMASI VE TIBBİ KULLANIMI

Nanoteknolojinin gelişmesiyle birlikte, nanomalzemelerin uygulanmasında muazzam bir büyüme yaşanmakta, birçok endüstrinin yanı sıra tıp ve farmakolojide de yaygın olarak kullanılmaya başlanmakta ve bu da insanların bu nanomalzemelere maruz kalma riskini oldukça artırmaktadır. Nanomalzemeler, en az bir boyutu 1 ila 100 nm arasında değişen boyutlarda tasarlanan malzemelerdir. Yığın halindeki benzerlerine kıyasla boyutlarına göre farklı mekanik, kimyasal, elektriksel, optik ve manyetik özelliklere sahip malzemelerdir. Bu olağandışı özelliklerini öncelikli olarak kuantum etkilerine ve genişletilmiş yüzey alanlarına borçlulardır. Ulusal Nanoteknoloji Girişiminin (NNI) başlatılmasından bu yana nanomalzemelerin ve bundan üretilen nanoürünlerin gelişimleri hızla artmıştır. Şu anda ilaç dağıtımı ve in vivo terapötikler, teşhis cihazları, biyobelirteçler, moleküler görüntüleme, rejeneratif tıp, teranostik (yani teşhis ve tedavinin birleştirilmesi), implante cihazlar ve biyosensörler gibi kapsamlı uygulamalar da dahil olmak üzere özellikle biyomedikal alanda sayısız uygulama sahası bulunmaktadır (Pelaz ve ark 2017).

Nanoparçacık terimi, farklı fiziksel ve kimyasal özelliklere sahip parçacıklardan oluşan bir yığını kapsadığından, fizyolojik çalışmalarda kullanılmak için belki de çok geniş bir terimdir. Kimyasal bileşimi, şekli, yükü ve boyutu farklı partikül türleri arasında değişiklik göstermektedir (Hagens ve ark 2007) Bu nedenle, şu anda nanopartiküllerin sınıflandırılması için birleşik bir yöntem bulunmamaktadır. Nanomalzemeler karbon, metaller, biyolojik kökenli malzemeler, polimerik malzemeler, seramikler veya kompozit malzemeler gibi birçok farklı temel malzemeden oluşabilir. Şekle bağlı olarak nanoparçacıklar nanofiberler, nanoteller, nanorodlar, nanoscrolls, nanotüpler ve küresel yapılar olarak sınıflandırılırlar. Kimyasal bileşime göre, nanomalzemeler basitçe organik ve inorganik nanomalzemeler olarak sınıflandırılabilirler. Tüm nanomalzemeler arasında, gümüş (Ag) ve altın (Au) nanopartiküller (NP)'ler, geçiş metal oksitleri (TMO'lar, örneğin SiO_2,) ve nadir toprak oksit (REO'lar, örneğin La_2O_3) NP'ler gibi metal ve metal oksit (MO_x) nanopartikülleri içeren metalik nanomalzemeler dünya çapında en çok üretilenler arasındadır. Ayrıca, küçük boyut, yüksek yüzey alanı, kontrollü parçacık şekli gibi özelliklerinin yanı sıra üstün mekanik, elektronik, optik ve manyetik özellikleri nedeniyle diyet takviyeleri, yakıt katkı maddeleri, kozmetikler, biyo-görüntüleme ve ilaç taşıyıcıları gibi birçok üründe yaygın

olarak kullanılmaktadırlar (Boey ve Ho 2020). Çoğunlukla tek başına karbondan oluşan ve en yaygın olarak içi boş küreler, elipsoidler veya tüpler şeklinde tasarlanan karbon nanomateryallerinin (CNM'ler) popülaritesi giderek artmaktadır. Küresel ve elipsoidal karbon nanoparçacıkları 0D fullerenler, silindirik 1D karbon nanotüpler (CNT'ler) ve grafen, grafen oksit (GO) ve indirgenmiş grafen oksit (rGO) dahil olmak üzere 2D grafen bazlı nanopartiküller (GBN) şeklinde tasarlanmaktadır. Karbon bazlı parçacıklar, geniş yüzey alanları, çeşitli yüzey fonksiyonel grupları, mükemmel optik özellikleri ve etkili ilaç yükleme kapasitesine sahiptir. Bu nedenle nanotıp alanında sıklıkla tercih edilmektedirler. Karbon nanotüpler, geniş yüzey alanları, benzersiz yüzey özellikleri ve iğne benzeri şekilleri nedeniyle, DNA ve siRNA'lar da dahil olmak üzere büyük miktarlarda terapötik ajanı hedeflenen hastalık bölgelerine ulaştırma potansiyeline sahiptir. Tek duvarlı karbon nanotüpler (SWCNT) tümörlerin tanımlanması ve lokalizasyonu için görüntüleme ajanları olarak yaygın bir şekilde araştırılmıştır (Liang ve Chen 2010) Grafen oksit tabanlı malzemeler ile son yıllarda COVID-19 antikorlarının tespiti için oldukça hassas biyosensörler geliştirilmiştir (Ali ve ark 2021). Proteinler, karbonhidratlar, lipitler, polimerler ve benzeri organik bileşiklerden oluşan organik NP'ler (lipit, lipozom, polimer, misel, dendrimer ve protein/peptit bazlı NP'ler dahil) tanıda yaygın olarak kullanılmaktadır. Kolay sentez ve kimyasal modifikasyon, kendi kendine bir araya gelme, biyouyumluluk ve biyolojik olarak parçalanabilirlik nedeniyle ilaç dağıtımı, biyogörüntüleme ve kanser terapisi gibi biomedikal alanlarda sıklıkla kullanılmaktadır (Fang ve ark 2020).

Nanomalzemelerin yaygın üretimi ve kullanımı, insanların nanomalzemelere dermal, soluma, sindirim ve intravenöz enjeksiyon gibi çeşitli yollarla maruz kalma olasılığını artırarak önemli halk sağlığı endişeleri yaratmaktadır (Huo ve ark 2015).

NANOTOKSİSİTE

Nanomalzemelerin önerilen birçok avantajına rağmen, insan sağlığı ve çevresel etkileri konusunda artan olumsuz endişeler dikkati çekmektedir (Gakis ve ark 2023). Son yıllarda, farklı ülkelerdeki birçok devlet kurumu nanopartiküllerin potansiyel tehlikelerini ele almak için nanotoksikolojik araştırmalara fon sağlamaya başlamıştır. Nanotıp alanındaki araştırmalar temel olarak nanoteknoloji uygulamalarına odaklanmaktadır. Bu nanomalzemelerin sistematik bir toksikolojik değerlendirmesi genellikle ürün geliştirme sürecinde öncelikli olarak dikkate alınmamaktadır. Nanomedikal

kullanım için tasarlanan nanopartikül taşıyıcıların intravenöz veya subkutan enjeksiyonu endişe vericidir. Bu nanopartikül taşıyıcıların toksikoloji mekanizmasında ilk olarak insan vücudundaki biyolojik makromoleküllerle etkileşime girerek kendileri toksisiteden sorumlu olabilir. İkinci olarak, çözünmeyen nanopartikül taşıyıcılar biyolojik membran bariyerlerine nüfuz edebilir ve insan dokuları veya organlarında birikebilir. Biriktiği doku ve organların yapı ve fonksiyonunu olumsuz yönde etkileyebilir. Bu nedenle, bu nanomalzemeler üzerinde toksikolojik değerlendirme yapılması nanotıbbın geliştirilmesi için oldukça önemlidir (Linkov ve ark 2008).

Nanomalzemelerin Karaciğer ile Etkileşimi

Karaciğer, nanopartiküllerin temizlenmesi için en yaygın bölgedir, çünkü bu organ nanopartikülün biriktirileceği, sindirileceği ve atılacağı yerdir. Bu nedenle karaciğer toksisitesi tipik olarak ilk dikkate alınan durumdur. Yapılan çalışmalar sonucunda, kan dolaşımına enjekte edilen NP'lerin %99'a kadarının, esas olarak karaciğer tarafından temizlendiği bildirilmiştir. Bu süreç, NP'lerin etkili bir şekilde hedeflerine ulaşma ve terapötik bir etki gösterme etkinliğini etkileyebilir. Ayrıca potansiyel olarak istenmeyen karaciğer toksisitesi riskini de artırabilir. Biyodağılım çalışmaları, enjekte edilen nanomateryallerin genellikle karaciğerde, boyut, şekil ve yüzey fonksiyonalizasyonu gibi fizyokimyasal özelliklerine bağlı bir miktarda biriktiğini ve hücresel bazda ve bununla ilişkili fonksiyonel hasara sebebiyet verebileceğini göstermiştir (Tsoi ve ark 2016).

Karaciğer en büyük solid organdır ve herhangi bir zamanda vücudun kan kaynağının yaklaşık %13'ünü tutar. Vücutta homeostaziyi sağlamakla görevli olan karaciğerin metabolik, endokrin ve immünolojik fonksiyonu, ksenobiyotik detoksifikasyon, glikojen depolama, safra oluşumu, protein sentezi, patojenlere karşı enfeksiyonla savaşmak için bağışıklık faktörlerinin üretimi vb. gibi vazgeçilmez fonksiyonları bulunmaktadır. Karaciğer her ikiside 1000 lobül (küçük loblardan) içeren 8 segmentten oluşan, 2 ana loba sahiptir. Genel dolaşımdan oksijenli kan sağlayan hepatik arter, ince bağırsaktan besin içeren oksijeni giderilmiş kan sağlayan portal ven ve sindirimi kolaylaştırmak için gastrointestinal sisteme salınmak üzere karaciğerden safra taşıyan safra kanalı (kanalikküller) ile birbirine bağlıdır. Hepatik lobül, histolojik olarak bir santral ven, santral venin etrafında radyal olarak sıralanan hepatosit plakaları ve onu çevreleyen dört ila altı portal triaddan oluşan altıgen bir bölge olarak tanımlanır. Portal triad hepatik arteriyol, portal ven ve safra kanalından oluşur. Karaciğere hepatik arteriyol

ve portal venden giren kanın çoğu, radyal olarak hizalanmış hepatositler arasındaki sinüzoidal boşluktan geçerek santal vene geçer ve oradan da hepatik ven yoluyla inferior vena kava yönünde akarak karaciğerden çıkar. Aynı zamanda safra, hepatositlerde sentezlenir ve merkezi damardan perifere doğru kanaliküller yoluyla dışarı akar ve sindirimi kolaylaştırmak için gastrointestinal sisteme salınır (Fu ve ark 2018).

Karaciğerin fonksiyonel birimi asinüs olarak tanımlanır ve üç bölgeye ayrılır: 1. bölge periportal bölgeye, 2. bölge orta zonal bölgeye ve 3. bölge sentrilobüler bölgeye karşılık gelir. Bu üç bölge işlevsellik açısından farklılık gösterir. Genel olarak, portal triada yakınlıkları nedeniyle oksijen ve safra tuzu bakımından zengin olan bölgede, birinci bölge hepatositleri bulunur. Bu bölgedeki hepatositler, ilaç metabolizmasında önemli yeri olan sitokrom P450 (CYP450) enzimlerinin yüksek ekspresyonuna sahiptir. Buna karşılık, portal venden en uzakta oldukları için oksijen açısından fakir bir ortamda bulunan üçüncü bölge hepatositleri, mitokondri açısından zengindir. Yüksek konsantrasyonlarda indirgenmiş glutatyon (GSH) içerirler (Treinen-Moslen 2001). Bu özellikler, hasar gören bir bölgenin hepatotoksik maddelere maruz kalmasının ardından yaygın olarak görülen karaciğer hasarının bölgesel modellerini yorumlayabilmemize katkıda bulunur.

Karaciğerin hücrelerinin yaklaşık %60-80'i, özelleşmiş parankimal epitel hücreleri olan hepatositlerdir. Karaciğerin metabolik ve salgılama aktivitelerinin çoğu karaciğerin bu fonksiyonel parenkim birimleri olan hepatositler tarafından gerçekleştirilir. Karaciğerdeki hepatositler NP'leri endositoza uğratır ve bunları tekrar kan dolaşımına veya safraya salabilir. Ancak bu işlem Kupffer hücrelerine göre çok daha düşük oranda gerçekleşir. İlginç bir şekilde, hepatosit alımı yalnızca büyük dozlarda NP verildiğinde veya makrofajlar kimyasal olarak tükendiğinde görülmektedir (Haute ve Berlin 2017). Hepatositler tarafından işlendikten sonra bu NP'ler safra yoluyla dışkıya atılır. Özellikle hepatositlerle etkileşime giren NP'ler, hepatobiliyer sistem aracılığıyla işlenebilir ve vücuttan temizlenebilir. Bu, nanomateryallerin çeşitli hücrelerle etkileşime girmesine izin verir, ancak safra sistemi boyunca başarılı bir şekilde geçiş yapmak için NP'lerin, karaciğerde yerleşik Kupffer hücreleri tarafından alınmasından kaçınması gerekir (Wang ve ark 2015).

Sinüzoidler, karaciğer sinüzoidal endotelyal hücreleri (LSEC'ler) ile kaplıdır ve hepatosit plakalarının yanlarında bulunurlar. Yapısal olarak, bu hücreler hepatositleri sinüzoidal lümenin kanından ayırır. Bazal membrandan

yoksundur ve 100 nm ile 150 nm arasında fenestra boyutuna sahiptir, dolayısıyla küçük NP'lerin geçişine izin verir. Karaciğerde yerleşik makrofaj olarak adlandırılan Kupffer hücreleri (KC'ler, yaklaşık %20, toplam vücut makrofajlarının %80-90'ını temsil eder) bulunmaktadır. NP'lerin alım oranı büyük ölçüde boyuta, yüzey yüküne, ligand kimyasına ve şekline bağlıdır. Birkaç yüz nanometre boyutundaki (400 nm'den 600 nm'ye kadar) NP'lerin tercihen bu hücreler tarafından fagosite edildiği gözlenmiştir. Ayrıca, katyonik yüzeye sahip NP'ler, nötr yüklü yüzeye sahip NP'lere (yani poli(etilen glikol)-PEG) kıyasla Kupffer hücreleri tarafından tercihen elimine edilir. Benzer şekilde, anyonik yüzeye sahip NP'ler, negatif yüzey yükleri dolaşımdaki pozitif yüklü serum proteinlerini emerek bir "protein korona" oluşturabildiğinden ve daha sonra reseptör makrofajlarla etkileşimlerini destekleyebildiğinden kolaylıkla ortadan kaldırılabilir. Ayrıca NP şekli, NP'lerin kan dolaşımındaki davranışını ve dağılımını etkileyebilir. Düşük bir klirens için en iyi NP şeklini gösteren tutarlı bir veri yoktur. İlginç bir şekilde, çalışmalar çubuk şeklindeki NP'lerin küresel şekilli NP'lerin klirens oranına kıyasla daha düşük bir klirens gösterdiğini bildirmiştir. Bu durum muhtemelen makrofaj etkileşimi için mevcut birkaç erişilebilir bağlanma bölgesinin varlığından kaynaklanmaktadır (Wang ve ark 2015). Yerleşik makrofajlar periportal ve perisentral bölgede 3:2 oranında gözlemlenmiştir.

Karaciğerin LSEC'ler ve Kupffer hücreleri haricinde diğer parankimal olmayan hücreleri lenfositler (yaklaşık %25), safra hücreleri (yaklaşık %5) ve LSEC tabakası ile hepatositler arasında yer alan Disse'nin perisinüzoidal boşluğunda bulunan hepatik satellat hücrelerden (yaklaşık %1-8) oluşmaktadır. Fizikokimyasal özelliklerine ve her şeyden önce boyutlarına bağlı olarak, sinüzoid fenestrasyonların çapından (50-150 nm) daha küçük NP'ler Disse boşluğuna serbestçe yayılabilir ve hepatositler tarafından alınabilir (Poisson ve ark 2017). Karaciğerin benzersiz lobül mimarisi ve hücrelerin konumu, karaciğer fonksiyonlarında çok önemli bir rol oynar (Kazankov ve ark 2019). Nanomalzemelerin kan dolaşımı yoluyla karaciğere erişmesinden sonra kan akışının yaklaşık 1000 kat yavaşlaması ve nanomalzemelerin çeşitli karaciğer hücreleriyle etkileşime girmek ve hücresel alıma uğramak için yeterli zaman olduğunu göstermiştir.

NP'lerin hücre içine alımı, makropinositoz, klatrin aracılı veya kaveolin aracılı endositoz veya boyut, şekil ve yüzey yükünden bağımsız olarak ek endositik yollar yoluyla yapılabilir. LSEC'lerin NP'leri hücre içine alma mekanizması, klatrin aracılı endositoz ile gerçekleştirilir (DeLeve ve Maretti-Mira 2017). Sinüzoidal endotel hücreleri, fenestra birlikteliği ve tipik

bazal membran yokluğu nedeniyle sadece vücudun en geçirgen endotel hücreleri değil, aynı zamanda insan vücudundaki en yüksek endositik hücrelerden biridir. Bu özellik güçlü bir lizozomal aktivite ile birleştiğinde bu hücrelere pinositik reseptör-ligand etkileşimi yoluyla çözünür makromolekülleri ve NP'leri uzaklaştırma yeteneği kazandırır (Smedsrød ve ark 2009).

Nanomalzemelerin Neden Olduğu Karaciğer Patolojik Değişiklikleri

Kanla taşınan toksik maddeler karaciğerde toplanır ve diğer organlara göre çok daha büyük hacimlerde madde biriktirir. Bu karaciğeri toksik maddelerin ana hedef organı yapar. Bu nedenle karaciğer rejenerasyon kapasitesi yüksek olmasına karşın yaralanmaya karşı da oldukça hassastır ve kimyasal kaynaklı karaciğer toksisitesi ciddi endişelere neden olmaktadır (O'Brien ve ark 2006).

Hepatotoksisitenin patolojik semptomları, etkilenen hücre içi organellerle ilgili olabilir. Bu durumun hücresel mekanizmaları karmaşıktır ve etkileşim halindeki farklı yolları içerebilir. Hala kimyasal ve ilaca bağlı toksisitenin genel biyokimyasal ve moleküler mekanizmalarına ilişkin yeterli bilgi bulunmamaktadır. Reaktif moleküllerin oluşumu, hücresel stres, mitokondriyal işlev bozukluğu, immünolojik reaksiyonlar, spesifik enzimlerin veya taşıyıcıların inhibisyonu ve otofajik ve apoptotik süreçler dahil olmak üzere rapor edilen bazı genel mekanizmalar bulunmaktadır (Pandit ve ark 2012).

Karaciğer patofizyolojisi çeşitli sebeplerden oluşmuş olan karaciğer hasarının karakterizasyonu için kullanılmaktadır. Hepatit, nekroz, fibroz , kolestaz, steatoz, , granülom, neoplazm veya vasküler lezyonlar gibi çeşitli kimyasalların neden olduğu farklı karaciğer patofizyolojileri tanımlanmıştır (Kaplowitz 2004). Nanomalzemelerin karaciğer ile etkileşimi sonucu oluşabilecek bu patolojik değişiklikleri tanımlarken maruz kalınan nanomalzemenin türüne göre yapılan toksikolojik değerlendirmede hücresel mekanizmaların ve fonksiyonel kayıpların yorumlanması daha anlaşılır olacaktır.

Metalik Nanomalzemelerin Yol Açtığı Karaciğer Patofizyolojileri

Çeşitli nanopartiküller arasında Au NP'ler, geniş preklinik ve klinik uygulamaları nedeniyle yaygın olarak araştırılmaktadır. İnert kimyaları nedeniyle düşük konsantrasyonlarda, Au NP'lerin güvenli oldukları düşünülmektedir. Yine de tipik olarak nanopartikülün fiziksel boyutu, yüzey kimyası ve şeklinin bir sonucu olan toksisitesi hakkında raporlar bulunmaktadır.

Au NP'lerin olası toksisitesini incelemek için yürütülen bir çalışmada intraperitoneal olarak enjekte edilen, boyutları 3 ila 100 nm arasında değişen Au NP'lerden 3, 5, 50 ve 100 nm boyutlarında Au NP'ler zararlı etkiler göstermemiştir. Ancak 8 ila 37 nm arasında değişen Au NP'ler farelerde şiddetli hastalığa neden olmuştur. Hastalıklı gruplardaki farelerin ana organlarının patolojik incelemesi sonucunda karaciğerde Kupffer hücrelerinin sayısının arttığı, akciğerlerde yapısal bütünlüğün kaybolduğu ve dalakta beyaz pulpanın yayıldığı gözlenmiştir. Bu durum toksisite belirtileri ile ilişkilendirilmiştir. Biyolojik yüzey kaplamalarının sağladığı gelişmiş sitouyumluluğa rağmen, karaciğer toksisitesinin birincil mekanizmasının akut enflamatuar değişiklikler ve ardından gelen apoptozdan kaynaklandığı düşünülmektedir (Zhang ve ark 2011).

Lipid depolama ve kullanımı arasındaki dengesizlik, hepatik steatoz olarak bilinen bir durumdur ve hepatositlerde yoğun trigliserit birikimine yol açmaktadır. Metalik nanomalzemeler hepatik steatozu indüklemektedirler. 10 nm küresel Au NP'lerin sıçanlarda hepatik steatozu indüklediği görülmüştür (Abdelhalim ve Jarrar 2011). Ayrıca, güvenli bir dozda Ag NP'lerin aşırı kilolu farelerde yağlı karaciğer hastalığının steatozdan steatohepatite ilerlemesini teşvik ettiği gösterilmiştir Hepatik inflamasyonun artması ve yağ asidi oksidasyonunun baskılanmasının sonucunda bu durumun gerçekleştiği düşünülmüştür (Jia ve ark 2017).

Demir oksit NP'lerin toksik etkisinin birincil sebebinin aşırı üretilen radikal oksijen türlerinden (ROS) kaynaklandığı düşünülmektedir. Üretilen bu ROS'lar DNA hasarı ve lipid peroksidasyonuna sebep olmaktadır. Biyotıpta çeşitli uygulamalar için minimum toksisite elde etmek üzere geliştirilmiş biyouyumlu yüzey kaplamalarına sahip manyetik demir oksit NP'lerin geliştirilmesi için çok daha fazla çaba gerekmektedir. Yüksek dozda demir oksit NP'lerden kaynaklanan aşırı demir, yüksek lipid metabolizması, demir homeostazının bozulması ve karaciğer fonksiyonlarının ağırlaştırılmış kaybı

gibi belirgin etkileri nedeniyle siroz için bir risk faktörü olabileceği düşünülmektedir (Wei ve ark 2016).

Ağır metaller içeren nanopartiküller için, metallerin toksisitesi ekstra endişelere yol açmaktadır. Örneğin; Cd^{+2} bazlı kuantum nokta (QD) nanopartiküllerinin sitotoksik çalışmalarına göre partikülün çekirdek yapısından sızan Cd^{+2} başlıca toksik etki oluştururken, partikülün hücre içine alımından sonra oluşturmuş olduğu oksidatif stres ve bundan kaynaklı apopototik süreçlerin işleyişi bu partikül türü için toksikolojik süreçler olarak tanımlanmıştır. Fiziksel olarak kararsız yüzey malzemesinin parçalanmasının iyon serbestleşmesine ve ardından toksisiteye yol açması muhtemeldir Örneğin; farelere iv olarak enjekte edilen CdSe/ZnS QD'ler, karaciğerde inflamasyona ve işlev bozukluğuna sebep olmuştur (Liu ve ark 2011). Hepatositlerin şişmesi, nükleer piknoz ve kılcal damarlarda kolestaz görülmüştür. Malondialdehit (MDA) gibi lipid peroksit seviyelerinin artması ve antioksidan sistemin değişmesi nedeniyle karaciğerin oksidatif stresi indüklenir ve bu da karaciğer hasarına yol açar. SOD, süperoksit radikalinin sıradan moleküler oksijene veya hidrojen perokside dönüşümlü olarak dismutasyonunu katalize edebilen önemli antioksidan savunma sistemidir. Azalmış SOD, oksidan hücre hasarına neden olur. CdTe QD'lerin karaciğer dokusunda MDA içeriğini artırdığı bulunmuştur. QD'ler ciddi karaciğer hasarına, karaciğer dokusu hastalığına ve hatta karaciğer fibrozuna neden olabilmektedir (Fan ve ark 2016).

Karaciğer fibrozu ve siroz, viral, kolestatik ve inflamatuar hastalıklar dahil olmak üzere çeşitli faktörlerin neden olduğu kronik karaciğer hasarına yanıt olarak sürekli yara iyileşmesinin olduğu ciddi durumlardır. Ayrıca silika NP'leri ile kronik tedavi, fibrozla ilişkili genlerin ekspresyonunu, hidroksiprolin gibi fibrozla ilişkili belirteçleri ve karaciğerde periportal fibrozisin oluşumunu arttırmaktadır (Nishimori ve ark 2009)

AST, karaciğerde bulunan, amino asitlerin metabolize edilmesine yardımcı olan ve normalde kanda düşük seviyelerde bulunan bir enzimdir. Karaciğer hasar gördüğünde AST kan dolaşımına salınır ve seviyeleri artar. ALT, proteinleri karaciğer hücreleri için enerjiye dönüştürmeye yardımcı olan bir enzimdir. AST gibi ALT seviyelerindeki artış da karaciğer hasarına ve hastalığına işaret edebilir. Karaciğerde bulunan bir enzim olan ALP, proteinlerin parçalanmasında hayati bir rol oynar. Normalden yüksek ALP seviyeleri karaciğer hasarına veya safra kanalının tıkanması gibi hastalıklara

işaret edebilir. Metal bazlı nanopartiküllerin bu karaciğer enzimlerinin yüksek seviyelerinin salınımını tetiklediği gösterilmiştir (Parivar ve ark 2016).

Çevresel kirleticiler, pestisitler, kimyasallar ve farmasötikleri içeren ksenobiyotikler esas olarak karaciğerde metabolize edilir. Bu ksenobiyotiklerin NP birikimi ile birlikte birikimleri sinerjistik etkiler gösterebilir ve karaciğer dokusunda daha büyük hasara neden olabilir. Örneğin; kadmiyum aşırı oksidatif stres oluşturarak ciddi karaciğer hasarına neden olabilen ağır bir metal kirleticidir (Bernhoft 2013). Farelere kadmiyum klorür ile birlikte güvenli seviyelerde uygulanan SiO_2 NP'lerin karaciğerde kadmiyum birikimini arttırdığı, yüksek oksidatif strese, yüksek karaciğer enzim salınımına ve karaciğer yapısında hasara neden olduğu bilinmektedir. Alkolsüz yağlı karaciğer hastalığı (NAFLD), alkol bağımlılığı olmadan hepatositlerde aşırı yağ asidi birikimi ile karakterize kronik bir karaciğer rahatsızlığıdır (Friedman ve ark 2018). Au, Ag ve Si NP'leri içeren metal nanomalzemeler çeşitli fare modellerinde artan inflamasyon veya hepatoselüler hasar yoluyla NAFLD'yi kötüleştirdiği gözlenmiştir.

Karbon Bazlı Nanomalzemelerin Yol Açtığı Karaciğer Patofizyolojileri

Karbon nanotüpler (CNT)'ler, tek duvarlı karbon nanotüpleri (SWCNT'ler) ve çok duvarlı karbon nanotüpleri (MWCNT'ler) içeren, hibridize karbon atomlarının altıgen düzenlemesinden oluşan silindirik büyük moleküllerdir. Son çalışmalar, CNT'lerin in vivo karaciğer hasarına neden olabileceğini göstermiştir. Örneğin; Zhang ve ark. yetişkin farelerin MWCNT'lere maruz bırakılmasının yavru farelerin (erkek ve dişi) ağırlığını önemli ölçüde azalttığını ve hepatositlerde lipit damlacıklarının birikmesi, hepatik steatoz belirtisi ve karaciğer dokularındaki histopatolojik değişikliklerle ortaya çıkan karaciğer hasarı bildirmiştir (Zhang ve ark 2018). Başka bir çalışmada intravenöz enjeksiyondan sonra BALB/c farelerinde polietilen glikol (PEG) etiketli SWCNT'lerin ve Tween-fonksiyonelleştirilmiş SWCNT'nin (Tween-SWCNT) hepatositotoksisitesini incelemişlerdir. Her iki grupta da özellikle Tween-SWCNT'ye maruz kalan farelerde bazı histolojik hasarlar gözlenmiştir. Proteomik ve Western blot analizi sonuçları, PEG- ve Tween-SWCNT'nin intravenöz uygulamasının antioksidan ve detoksifiye edici aktivitelere sahip bazı karaciğer proteinlerinin ekspresyonunda önemli bir artışa neden olduğunu ortaya koymuştur (Ahmadi ve ark 2017).

Başka bir çalışmada, saflaştırılmış karboksillenmiş MWCNT'lerin tekrarlanan, kısa süreli ve periton içi uygulamasının, antioksidan savunma

sistemlerini bozarak, siklooksijenaz-2 (COX-2) ve indüklenebilir nitrik oksit sentaz (iNOS) seviyelerini yükselterek ve pro-inflamatuar sitokinlerin oluşumunu sağlayarak pubertal sıçanlarda hepatik oksidatif hasara neden olduğu gösterilmiştir (Adedara ve ark 2018). Sonuçlar, MWCNT'lere maruz kalan pubertal sıçanlarda karaciğer hasarına ALT, AST, gama-glutamil transferaz (GGT) ve alkalin fosfataz serum aktivitelerinde kontrole kıyasla önemli bir artışın eşlik ettiğini göstermiştir. MWCNT'lerin hepatik glutatyon peroksidaz (GPx) aktivitesinde bir artışa ve H_2O_2 ve lipid peroksidasyon (LPO) seviyelerinde artışa yol açtığını ve GPx'in tedavi edilen sıçanların karaciğerindeki oksidatif hasarı azaltmada başarısız olduğunu bulmuşlardır. Lin ve arkadaşları tarafından yürütülen bir çalışmada, SWCNT'lerin hepatotoksik etkileri erkek wistar sıçanlarında 15 günlük bir süre boyunca intra-trakeal (IT) enjeksiyonu takiben araştırılmıştır. SWCNT ile muamele edilen hayvanlardan alınan plazmanın biyokimyasal analizi, alkalin fosfataz, toplam kolesterol ve toplam proteinde önemli bir değişiklik olduğunu ortaya koymuştur. Bu arada, kan plazması ve karaciğer dokusu ekstraktlarının 1H nükleer manyetik rezonans (NMR) spektrumları, hepatotoksisitenin olası biyobelirteçleri olarak glutamat, kreatin, laktat, glikoz, trimetilamin oksit, kolin, HDL ve VLDL konsantrasyonlarında önemli bir değişiklik olduğunu göstermiştir. Birlikte ele alındığında, klinik kimya ve metabolomik yaklaşımlardan elde ettikleri sonuçlar, SWCNT'ye maruz kaldıktan sonra karaciğer hasarını ve enerji, amino asit ve yağ metabolizmasının bozulmasını anlaşılır bir şekilde göstermiştir (Lin ve ark 2013).

Poulsen ve ark. farklı fizikokimyasal özelliklere sahip iki MWCNT buldu, küçük, dolaşmış (CNTSmall, 0,8 ± 0,1 μm uzunluğunda) ve büyük, kalın (CNTLarge, 4 ± 0,4 μm uzunluğunda) MWCNT'ler. C57BL/6 farelerinin karaciğerinde artan binüklear hücreler dahil olmak üzere histolojik değişiklikleri indükledi. Hepatositlerde mikro nekroz odakları ve hepatositlerin eozinofilik nekrozu dahil hafif karaciğer hasarının indüklenmesi ve hepatik inflamasyon görüldü. CNTLarge, CNTsmall'dan daha fazla etkilere neden oldu. Ancak boyut bağımlılığının mekanizması açık değildir (Poulsen ve ark 2015).

Grafen ve türevleri, GO ve rGO dahil olmak üzere grafen bazlı nanomalzemelerdir. 2D yapıları nedeniyle elektronik, enerji depolama ve biyotıp alanlarında yaygın olarak kullanılmaktadır. Karaciğerdeki grafen bazlı NP'lerin karaciğerde olumsuz etkilere neden olduğu gösterilmiştir. Yakın tarihli bir çalışma, karaciğer lobüllerindeki GO dağılımını ve zonasyon değişikliklerini detaylandırmıştır. Portal triad bölgelerini çevreleyen GO

birikiminin merkezi damar bölgelerinden daha yüksek olduğu bulunmuştur (Zhang ve ark 2018). Grafen kuantum noktaları (GQD'ler), az katmanlı grafen (FLG) ve çok katmanlı grafen (MLG) nanomalzemeler dahil olmak üzere başka grafen bazlı nanomalzeme türleri de vardır. Bu grafen türevlerinin de karaciğerde enflamatuar değişiklikleri ve karaciğer dejenerasyonunu indüklediği gözlenmiştir (Fadeel ve ark 2018).

İnsanlarda nanomalzemelerin karaciğer toksisitesine odaklanan sınırlı sayıda çalışma bulunmaktadır. Örneğin, Heringa ve arkadaşları ölüm sonrası 15 insan karaciğerinde ve dalağında TiO_2 partikülleri bulunduğunu ve nanopartiküllerin en az %24'ünün 100 nm'den küçük olduğunu keşfetmiştir. TiO_2 varlığının karaciğer hasarıyla (yani karaciğer ödemi ve karaciğer enzim değişiklikleri) doğrudan bağlantılı olup olmadığı konusunda hala net olmamakla birlikte, TiO_2 partiküllerinin rolü göz ardı edilemez (Heringa ve ark 2018). İnsanlarda bu konuda daha fazla araştırma yapılmalıdır.

KAYNAKLAR

Abdelhalim MAK, Jarrar BM, 2011. Gold nanoparticles administration induced prominent inflammatory, central vein intima disruption, fatty change and Kupffer cells hyperplasia. Lipids in health and disease, 10, 1-6.

Adedara IA, Anao OO, Forcados GE, Awogbindin IO, Agbowo A, Ola-Davies OE, Patlolla AK, Tchounwou PB, Farombi EO, 2018. Low doses of multi-walled carbon nanotubes elicit hepatotoxicity in rats with markers of oxidative stress and induction of pro-inflammatory cytokines. Biochemical and biophysical research communications, 503, 4, 3167-73.

Ahmadi H, Ramezani M, Yazdian-Robati R, Behnam B, Azarkhiavi KR, Nia AH, Mokhtarzadeh A, Riahi MM, Razavi BM, Abnous K, 2017. Acute toxicity of functionalized single wall carbon nanotubes: a biochemical, histopathologic and proteomics approach. Chemico-Biological Interactions, 275, 196-209.

Ali MA, Hu C, Jahan S, Yuan B, Saleh MS, Ju E, Gao SJ, Panat R, 2021. Sensing of COVID-19 antibodies in seconds via aerosol jet nanoprinted reduced-graphene-oxide-coated 3D electrodes. Advanced Materials, 33, 7, 2006647.

Bernhoft RA, 2013. Cadmium toxicity and treatment. The Scientific World Journal, 2013.

Boey A, Ho HK, 2020. All roads lead to the liver: metal nanoparticles and their implications for liver health. Small, 16, 21, 2000153.

DeLeve LD, Maretti-Mira AC. Liver sinusoidal endothelial cell: an update. Seminars in liver disease, 377-87.

Fadeel B, Bussy C, Merino S, Vázquez E, Flahaut E, Mouchet F, Evariste L, Gauthier L, Koivisto A, Vogel U, 2018. Safety assessment of graphene-based materials: focus on human health and the environment. ACS Nano 12, 10582–10620. DOI: https://doi. org/10.1021/acsnano. 8b04758, 5.

Fan J, Sun Y, Wang S, Li Y, Zeng X, Cao Z, Yang P, Song P, Wang Z, Xian Z, 2016. Inhibition of autophagy overcomes the nanotoxicity elicited by cadmium-based quantum dots. Biomaterials, 78, 102-14.

Fang F, Li M, Zhang J, Lee C-S, 2020. Different strategies for organic nanoparticle preparation in biomedicine. ACS Materials Letters, 2, 5, 531-49.

Friedman SL, Neuschwander-Tetri BA, Rinella M, Sanyal AJ, 2018. Mechanisms of NAFLD development and therapeutic strategies. Nature medicine, 24, 7, 908-22.

Fu X, Sluka JP, Clendenon SG, Dunn KW, Wang Z, Klaunig JE, Glazier JA, 2018. Modeling of xenobiotic transport and metabolism in virtual hepatic lobule models. PLoS One, 13, 9, e0198060.

Gakis G, Aviziotis I, Charitidis C, 2023. Metal and metal oxide nanoparticle toxicity: moving towards a more holistic structure–activity approach. Environmental Science: Nano, 10, 3, 761-80.

Hagens WI, Oomen AG, de Jong WH, Cassee FR, Sips AJ, 2007. What do we (need to) know about the kinetic properties of nanoparticles in the body? Regulatory toxicology and pharmacology, 49, 3, 217-29.

Haute DV, Berlin JM, 2017. Challenges in realizing selectivity for nanoparticle biodistribution and clearance: lessons from gold nanoparticles. Therapeutic delivery, 8, 9, 763-74.

Heringa M, Peters R, Bleys R, Van Der Lee M, Tromp P, Van Kesteren P, Van Eijkeren J, Undas A, Oomen A, Bouwmeester H, 2018. Detection of titanium particles in human liver and spleen and possible health implications. Particle and fibre toxicology, 15, 1-9.

Huo L, Chen R, Zhao L, Shi X, Bai R, Long D, Chen F, Zhao Y, Chang Y-Z, Chen C, 2015. Silver nanoparticles activate endoplasmic reticulum stress signaling pathway in cell and mouse models: The role in toxicity evaluation. Biomaterials, 61, 307-15.

Jia J, Li F, Zhou H, Bai Y, Liu S, Jiang Y, Jiang G, Yan B, 2017. Oral exposure to silver nanoparticles or silver ions may aggravate fatty liver disease in overweight mice. Environmental science & technology, 51, 16, 9334-43.

Kaplowitz N, 2004. Drug-induced liver injury. Clinical infectious diseases, 38, Supplement_2, S44-S8.

Kazankov K, Jørgensen SMD, Thomsen KL, Møller HJ, Vilstrup H, George J, Schuppan D, Grønbæk H, 2019. The role of macrophages in nonalcoholic fatty liver disease and nonalcoholic steatohepatitis. Nature reviews Gastroenterology & hepatology, 16, 3, 145-59.

Liang F, Chen B, 2010. A review on biomedical applications of single-walled carbon nanotubes. Current medicinal chemistry, 17, 1, 10-24.

Lin B, Zhang H, Lin Z, Fang Y, Tian L, Yang H, Yan J, Liu H, Zhang W, Xi Z, 2013. Studies of single-walled carbon nanotubes-induced hepatotoxicity by NMR-based metabonomics of rat blood plasma and liver extracts. Nanoscale research letters, 8, 1-11.

Linkov I, Satterstrom FK, Corey LM, 2008. Nanotoxicology and nanomedicine: making hard decisions. Nanomedicine: Nanotechnology, biology and medicine, 4, 2, 167-71.

Liu W, Zhang S, Wang L, Qu C, Zhang C, Hong L, Yuan L, Huang Z, Wang Z, Liu S, 2011. CdSe quantum dot (QD)-induced morphological and functional impairments to liver in mice. PLoS One, 6, 9, e24406.

Nishimori H, Kondoh M, Isoda K, Tsunoda S-i, Tsutsumi Y, Yagi K, 2009. Histological analysis of 70-nm silica particles-induced chronic toxicity in mice. European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics, 72, 3, 626-9.

O'Brien PJ, Irwin W, Diaz D, Howard-Cofield E, Krejsa CM, Slaughter MR, Gao B, Kaludercic N, Angeline A, Bernardi P, 2006. High concordance of drug-induced human hepatotoxicity with in vitro cytotoxicity measured in a novel cell-based model using high content screening. Archives of toxicology, 80, 9, 580-604.

Pandit A, Sachdeva T, Bafna P, 2012. Drug-induced hepatotoxicity: a review. Journal of Applied Pharmaceutical Science, Issue, 233-43.

Parivar K, Fard FM, Bayat M, Alavian SM, Motavaf M, 2016. Evaluation of iron oxide nanoparticles toxicity on liver cells of BALB/c rats. Iranian Red Crescent Medical Journal, 18, 1.

Pelaz B, Alexiou C, Alvarez-Puebla RA, Alves F, Andrews AM, Ashraf S, Balogh LP, Ballerini L, Bestetti A, Brendel C, 2017. Diverse applications of nanomedicine. ACS nano, 11, 3, 2313-81.

Poisson J, Lemoinne S, Boulanger C, Durand F, Moreau R, Valla D, Rautou P-E, 2017. Liver sinusoidal endothelial cells: Physiology and role in liver diseases. Journal of hepatology, 66, 1, 212-27.

Poulsen SS, Saber AT, Mortensen A, Szarek J, Wu D, Williams A, Andersen O, Jacobsen NR, Yauk CL, Wallin H, 2015. Changes in cholesterol homeostasis and acute phase response link pulmonary exposure to multi-walled carbon nanotubes to risk of cardiovascular disease. Toxicology and applied pharmacology, 283, 3, 210-22.

Smedsrød B, Le Couteur D, Ikejima K, Jaeschke H, Kawada N, Naito M, Knolle P, Nagy L, Senoo H, Vidal-Vanaclocha F, 2009. Hepatic sinusoidal cells in health and disease: update from the 14th International Symposium. Liver International, 29, 4, 490-501.

Treinen-Moslen M, (2001). Toxic responses of the liver in Casarett and Doull's Toxicology: The Basic Science of Poisons (CD Klaassen, Ed.), McGraw-Hill, New York.

Tsoi KM, MacParland SA, Ma X-Z, Spetzler VN, Echeverri J, Ouyang B, Fadel SM, Sykes EA, Goldaracena N, Kaths JM, 2016. Mechanism of hard-nanomaterial clearance by the liver. Nature materials, 15, 11, 1212-21.

Wang H, Thorling CA, Liang X, Bridle KR, Grice JE, Zhu Y, Crawford DH, Xu ZP, Liu X, Roberts MS, 2015. Diagnostic imaging and therapeutic application of nanoparticles targeting the liver. Journal of Materials Chemistry B, 3, 6, 939-58.

Wei Y, Zhao M, Yang F, Mao Y, Xie H, Zhou Q, 2016. Iron overload by superparamagnetic iron oxide nanoparticles is a high risk factor in cirrhosis by a systems toxicology assessment. Sci Rep, 6, 1, 29110.

Zhang H-y, Chen R-l, Shao Y, Wang H-l, Liu Z-g, 2018. Effects of exposure of adult mice to multi-walled carbon nanotubes on the liver lipid metabolism of their offspring. Toxicology research, 7, 5, 809-16.

Zhang X-D, Wu D, Shen X, Liu P-X, Yang N, Zhao B, Zhang H, Sun Y-M, Zhang L-A, Fan F-Y, 2011. Size-dependent in vivo toxicity of PEG-coated gold nanoparticles. International journal of nanomedicine, 2071-81.

DENEYSEL NEKROTİZAN ENTEROKOLİT'TE D-LAKTAT'IN TANISAL ROLÜ*

Ayşe Betül ÖZTÜRK

- Kurum Bilgisi: Çocuk Cerrahi ABD, Tıp Fakültesi, Aksaray Üniversitesi, Aksaray/TÜRKİYE
- ORCID: 0000-0001-7773-5978
- Mail: abetulozturk@aksaray.edu.tr

Cüneyt TURAN

- Kurum Bilgisi: Çocuk Cerrahi ABD, Tıp Fakültesi, Erciyes Üniversitesi, Kayseri/TÜRKİYE
- Mail: turanc@erciyes.edu.tr

*: Bu kitap bölümü Ayşe Betül ÖZTÜRK'ün Cüneyt TURAN danışmanlığında yaptığı "Deneysel Nekrotizan Enterokolit'te D-Laktat'ın Tanısal Rolü" başlıklı tıpta uzmanlık tezinden üretilmiştir

GİRİŞ

Nekrotizan enterokolit (NEK) yenidoğan bebeklerdeki en sık karşılaşılan önemli akkiz gastrointestinal hastalık olup yenidoğan yoğun bakım ünitelerindeki hastaların %1-3' ünde görülmektedir (Neu ve ark., 2011). NEK insidansı ağırlığı 1000 g' ın altındaki bebeklerin yaşaması ile artmaktadır. Hastalık daha çok prematür bebekleri etkilemektedir. Bu hastalığa karşı en hassas olanlar doğumda vücut ağırlığı 1000 g' ın altında ve doğum yaşı 28 gebelik haftasının altındaki bebeklerdir. Birçok çalışmada erkek ve kız bebeklerin eşit oranda etkilendikleri gösterilmiştir (Lin ve ark., 2006).

Yardımcı üreme tekniklerinin yaygınlaşması ve yenidoğan yoğun bakım ünitelerindeki imkanların artması ile birlikte düşük doğum ağırlıklı ve/veya preterm bebeklerin sağkalım oranları artmıştır ve bu nedenle de NEK sıklığı da artmıştır.

Semptomlar bebeklerin %90' ında ilk 10 gün içerisinde ortaya çıkar (Caty ve ark., 2000). Hastalık doğumdan birkaç hafta, hatta ay sonra da ortaya çıkabilir. Prematüre bebeklere nazaran miadında doğmuş bebeklerde semptomlar daha erken ortaya çıkmaktadır. Belirtiler ne kadar erken ortaya çıkarsa komplikasyon ve mortalite oranı o kadar yüksek olmaktadır (Stoll ve ark., 2006).

Çok sayıdaki klinik ve deneysel çalışmaya rağmen NEK patogenezi tam olarak anlaşılmış değildir. Barsak kan akımını azaltan durumların, hipoksinin, prematür bebeğin barsak motilitesindeki bozukluğun ve immatür bir mukozal bariyere sahip olmasının, hiperosmolar beslenmenin ve bazı enfeksiyon ajanlarının sorumlu olduğu sanılır (Walsh ve ark., 1986). Mekanizma nasıl olursa olsun, hastalık barsak duvarında dolaşım bozukluğu, nekroz ve bakteriyel invazyonla karakterizedir (Başaklar ve ark., 2006). Yapılan çalışmalarda olguların %86' sında ileum, %74' ünde kolon va daha az olarak da (%28) jejunumun tutulduğu bildirilmiştir. Hastaların %18-38' inde barsak duvarının tüm katmanları nekrozedir (Rowe ve ark., 1994).

NEK'li hastaların %20-40'ında medikal tedaviye rağmen cerrahi müdahale gerekmektedir. Cerrahi girişimler sırasında ve sonrasında mortalite %50'dir. Cerrahi girişim sonrasında %25 vakada uzun dönemde yara yeri enfeksiyonu, batın içi abse ve ileus gelişebilmektedir. NEK nedeniyle opere edilen hastaların en ciddi ve uzun soluklu problemi ise kısa barsak sendromudur (Crissinger ve ark., 1999).

NEK'e bağlı ölüm oranları %15-30 arasında değişmektedir (Walsh ve ark., 1986). Yenidoğan yoğum bakım ünitelerinde genel olarak yenidoğan ölüm oranları azalmıştır, ancak NEK'e bağlı ölüm oranlarında azalma sağlanamamıştır.

NEK ile sepsisin birlikteliği sık görülmektedir. Savunma mekanizmaları tam gelişmemiş olduğu için prematürlerde bakteriyel kolonizasyon, sepsis ve barsak mukozasında hasar sık görülmektedir (Akisu ve ark., 2005).

Hayvan modellerinde hipoksik-iskemik hasar yoluyla NEK oluşturulmaktadır. NEK'te en çok suçlanan etiyolojik faktörlerden biri mukozal kan akımının bozulmasıdır. Bu durum mukozanın hipoksik kalması, hücrelerin hasar görmesi ve nekroz ile sonuçlanır.

Tanının erken konulması ve hemen yoğun bir tedaviye başlanması yaşam şansını etkileyen en önemli faktördür. Cerrahi tedaviye hastaların %25-50' sinde ihtiyaç duyulmaktadır. NEK' te kesin cerrahi endikasyonlar gangren ve barsak perforasyonudur (Caty ve ark., 2000). İdeali gangren oluşup perforasyon meydana gelmeden ameliyata alınmasıdır. Ancak bu çoğu zaman mümkün olmamaktadır. Ameliyatta nekroze olmuş barsak segmentleri rezeke edilerek uçlara ostomi yapılmaktadır. Ana prensip barsakların mümkün olduğunca az miktarda rezeke edilmesidir (Başaklar ve ark., 2006).

D-laktat kolonik bakteriler tarafından absorbe olmayan karbonhidratlardan üretilmektedir. D-laktat ileumda da birikebilmektedir (Lord ve ark., 2008). D-laktat memeliler tarafından metabolize edilemez ve vücuttan atılması renal ekskresyon ile olur. Kanda ve diğer steril dokularda D-laktat tespit edilmesi, gastrointestinal sistemde bakteriyel proliferasyon olduğunun göstergesidir (Urribari ve ark., 1998). Mesane ve idrar normal şartlarda steril kabul edilmektedir, D-laktat'ın ekskresonunun renal yolla olması nedeniyle idrar ve mesaneden alınan örneklerde D-laktat yüksekliğinin de gastrointestinal sistemde bakteriyel proliferasyonun ve dolayısı ile NEK'in öncü bir göstergesi olabileceği düşünüldü.

YÖNTEM

Bu çalışma Erciyes Üniversitesi Deneysel Araştırmalar Uygulama ve Araştırma Merkezi (DEKAM)'nde Erciyes Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu'nun (EÜHADYEK) 13.04.2016 tarih ve 16/064 sayılı kararı ile etik yönden uygun bulunarak yapıldı. Çalışma bütçesinin tamamı Erciyes Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri koordinatörlüğünün TTU-2016-6887 proje nolu kararı gereğince karşılanmıştır.

Normal şartlarda gebe kalan, gebelikleri normal seyreden ve gebelikleri sırasında hiçbir müdahale yapılmayan Wistar Albino cinsi ratların gebeliklerinin 21. gününde sağlık personeli gözetiminde matür doğum yapmaları sağlandı. Toplam 20 yenidoğan rat Kontrol ve çalışma grubu olarak ikiye ayrıldı, normal oda sıcaklığında, yan yana kafeslerde annelerinin yanlarında bırakılarak beslendi ve bakımları yapıldı. Yenidoğan ratların tamamı annelerini emerek beslenirken anne ratlar %21 protein içeren standart Pellet yem ile beslendi.

Çalışma Grupları

Kontrol grubu (grup 1; n:10): hiçbir müdahale yapılmadı. Çalışma grubu (grup 2; n:10): herhangi bir ilaç uygulanmadı, doğumdan itibaren H/R yöntemi ile NEK modeli oluşturuldu.

Hipoksi/Reoksijenizasyon yöntemi ile NEK modeli oluşturma

Doğumdan sonra çalışma grubundaki ratlar aynı gün başlanarak hipoksi/reoksijenizasyona maruz bırakıldı. Kapalı bir ortamda 5 dakika süreyle %100 karbondioksite maruz bırakılan ratlar sonra 5 dakika buzdolabında +4 °Csoğuğa maruz bırakıldı, son olarak kapalı ortamda 5 dakika %100 oksijen verilen ratlar işlem tamamlandıktan sonra annelerinin yanına bırakıldı. Bu işlem doğumdan sonraki üç gün boyunca günde iki kere yapıldı. Hipoksi sonrası tüm ratların siyanotik oldukları, gasping yaptıkları ve dışkıladıkları görüldü. Çalışma grubundaki ratların tamamı hayatlarının dördüncü günü, H/R işleminden en az dört saat geçtikten sonra servikal dislokasyon yöntemi ile dekapite edildi. Dekapitasyon sonrası 30 dakika içinde tüm yenidoğan ratların (çalışma ve kontrol grubu) terminal ileumlarından en az 2cm olacak şekilde rezeksiyon yapıldı. Alınan terminal ileum örnekleri histopatolojik inceleme için numaralanarak ayrıldı. Kalan barsak dokuları elisa testi için numaralanarak ayrıldıktan sonra -80 °C

saklandı. Bütün ratların mesaneleri eksize edilerek numaralandırıldı ve -80 °C'de saklandı.

Histopatolojik değerlendirme

Doku takibi

Yenidoğan ratlar dekapite edilerek terminal ileum dokuları alınıp %10 formaldehit içerisine konuldu. Sonrasında dokular trimlendi ve %10 formaldehit içerisinde fikse olması için bekletildi. Tespitten sonra doku örnekleri artan alkol serilerinden geçirilip, ksilende şeffaflaştırma işleminden sonra parafin bloklara gömüldü. Yapılan bu işlemler Tablo 1'de ayrıntılı olarak gösterilmiştir.

Tablo 1. Işık mikroskobu doku hazırlama tekniği

Sıra	Yapılan işlem	Süre	Sıra	Yapılan işlem	Süre
1	%4 Formaldehit	72 saat	**8**	%100 Alkol	1 saat
2	Musluk suyu	2 saat	**9**	%100 Alkol	1 saat
3	%50 Alkol	1 saat	**10**	Ksilen 1	20 dakika
4	%70 Alkol	1 saat	**11**	Ksilen 2	20 dakika
5	%80 Alkol	1 saat	**12**	Ksilen 3	20 dakika
6	%96 Alkol	1 saat	**13**	Eriyik parafin	2 saat
7	%100 Alkol	1 saat	**14**	Bloklama	

Masson Trikrom Boyama

Parafin bloklardan alınan 5µm'lik kesitler düz lamlara alındı. Hazırlanan lamlar standart histolojik yöntemler kullanılarak ksilol ile parafini uzaklaştırıldı ve dereceli alkol serilerinden geçirilip sulandırıldı. Genel histolojik yapıyı görmek amacıyla kesitler Masson trikrom boyama metodu (Tablo 2) ile boyanarak önce artan alkol serilerinden daha sonra ksilenden geçirilerek incelendi.

Tablo 2. Masson trikrom boyama metodu

Sıra	Yapılan İşlem	Süre	Sıra	Yapılan İşlem	Süre	Sıra	Yapılan İşlem	Süre
1	Ksilen 1,2,3	10'ar dk	**8**	Hematoksilen	9 dk	**15**	Kurutma	5 dk
2	%100 1, 2	5' er dk	**9**	Musluk suyu		**16**	Anilin blue	3 dk
3	%96	5 dk	**10**	Asit alkol		**17**	Distile su	
4	%80	5 dk	**11**	Musluk suyu		**18**	%1'lik Asetik asit	2 dk
5	%70	5 dk	**12**	Asit fuksin	20 sn	**19**	%96 Alkol	1 dk
6	%50	5 dk	**13**	Distile su		**20**	%100 1,2	1'er dk
7	Musluk suyu		**14**	Fosfomolibdik asit	5 dk	**21**	Ksilen 1,2,3	10'ar dk

Elisa Metodu

Deneklerdeki D laktat seviyesini belirlemek için dekapitasyon sonrası alınan ve -80 °C'ye kaldırılan intestine ve mesane dokularının buz üzerinde homojenizasyon ve arkasından +4°C'de 10000 rpm de 15 dakika santrifüjü ile elde edilen süpernatantları kullanıldı. ELİSA metodu üretici firmadan temin edilen kitin (Cat: K667-100; BioVision) protokolüne göre Erciyes Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı Laboratuvarı'nda çalışıldı. Sonuçlar ELİSA reader cihazı ile 450 nm de nmol/ µl olarak hesaplandı.

İstatistiksel Analiz

Değerler uygulanan teste göre ortanca, U değeri ve p değeri olarak raporlandı. Çalışma grupları arasındaki istatistiksel anlamlılığı hesaplamak için non-parametrik bir test olan Mann-Whitney U testi kullanıldı. Hesaplamalar SPSS 21 yazılım programı kullanılarak yapıldı. $p<0,05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Bu çalışma Erciyes Üniversitesi Deneysel Araştırmalar Uygulama ve Araştırma Merkezi (DEKAM)'nde yapılmıştır. Doğumdan sonra çalışma grubundaki ratlar aynı gün başlanarak hipoksi/reoksijenizasyona maruz bırakıldı. Kapalı bir ortamda 5 dakika süreyle %100 karbondioksite maruz bırakılan ratlar sonra 5 dakika buzdolabında +4 °C soğuğa maruz bırakıldı,

son olarak kapalı ortamda 5 dakika %100 oksijen verilen ratlar işlem tamamlandıktan sonra annelerinin yanına bırakıldı. Bu işlem doğumdan sonraki üç gün boyunca günde iki kere yapıldı. Hipoksi sonrası tüm ratların siyanotik oldukları, gasping yaptıkları ve dışkıladıkları görüldü. Çalışma grubundaki ratların tamamı hayatlarının dördüncü günü, H/R işleminden en az dört saat geçtikten sonra servikal dislokasyon yöntemi ile dekapite edildi. Dekapitasyoon sonrası 30 dakika içinde tüm yenidoğan ratların (çalışma ve kontrol grubu) terminal ileumlarından en az 2cm olacak şekilde rezeksiyon yapıldı. Alınan terminal ileum örnekleri histopatolojik inceleme için numaralanarak ayrıldı. Kalan barsak dokuları elisa testi için numaralanarak ayrıldıktan sonra -80 °C'de saklandı. Bütün ratların mesaneleri eksize edilerek numaralandırıldı ve -80 °C saklandı.

Deney gruplarına ait olan barsak örneklerinin morfolojik değerlendirmesi için tüm gruplardan ışık mikroskobik fotoğraflar çekildi ve incelendi. Şekil 7, her grubun histolojik sonuçlarını göstermektedir. Kontrol grubunda intestinal histolojik görünüm ve mukozal bütünlük bozulmamış olarak gözlendi. Bu gruba ait olan tüm örneklerde villus yüzey epiteline çok sayıda goblet hücresi görüldü ve hiçbirinde bağırsak nekrozu yoktu. Bununla birlikte, NEC grubundaki sıçanlarda farklı derecelerde vakuolizasyon, epitel hücrelerinin şişmesi, villus kaybı ve nekroz gibi değişimler dikkati çekti. NEC grubunda 5 sıçana ait intestinal kesitte villus yapısı kaybı ve nekroz (ağır yaralanma), 3 sıçanda epitel ödemi ve vakuolizasyon (orta derecede yaralanma) vardı.

Deney boyunca annelerinin yanında kalan ve anne sütü ile beslenen çalışma ve kontrol grubundaki ratların histopatolojik incelemesi yapıldı. Kontrol grubunda intestinal histolojik görünüm ve mukozal bütünlük bozulmamış olarak gözlendi. Bu gruba ait olan tüm örneklerde villus yüzey epiteline çok sayıda goblet hücresi görüldü ve hiçbirinde barsak nekrozu yoktu. Diğer taraftan çalışma grubunda, NEC grubundaki sıçanlarda farklı derecelerde vakuolizasyon, epitel hücrelerinin şişmesi, villus kaybı ve nekroz gibi değişimler dikkati çekti. Başarılı bir NEK modeli oluşturulduğuna karar verildi.

Kontrol ve çalışma gruplarında D-laktat seviyesini belirlemek için dekapitasyon sonrası alınan ve -80 °C'ye kaldırılan intestine ve mesane dokularının buz üzerinde homojenizasyon ve arkasından +4°C'de 10000 rpm de 15 dakika santrifüjü ile elde edilen süpernatantları kullanıldı. ELİSA metodu ile yapılan çalışma sonrası, sonuçlar ELİSA reader cihazı ile 450 nm

de nmol/ µl olarak hesaplandı. Çalışma gubunda D-laktat seviyesinin belirgin şekilde daha yüksek olduğu görüldü.

Tablo 3'te, kontrol ve çalışma grubundaki ratların barsak ve mesane örneklerinde yapılan elisa testi sonucu elde edilen D-laktat seviyeleri gösterildi. 4, 7, 8, 9 ve 10 numaraları spesmenlerde yapılan histopatolojik incelemede ağır derecede NEK bulguları tespit edildi. 1 ve 6 numaralı spesmenlerin histopatolojik incelemesinde ise orta derecede NEK bulguları tespit edildi.

Tablo 3. D-laktat seviyeleri

Spesmen numarası	Grup 1 barsak	Grup 2 barsak	Grup 1 mesane	Grup 2 mesane
1	0,6111	6,0255	0,4572	5,7788
2	2,5364	6,7213	0,0987	5,5791
3	1,2932	6,7055	0,3551	5,4337
4	0,2558	6,7794	0,1653	5,6412
5	1,2457	6,7471	0,1997	5,6518
6	2,4135	7,2949	1,4705	5,6446
7	1,6127	7,9654	0,2557	7,3723
8	0,1106	6,9407	0,6428	6,1961
9	0,9861	7,5994	0,0987	7,9196
10	0,3876	7,0148	0,7008	7,3929

Ağır derecede NEK tespit edilen rat sayısı 5 iken, 3 ratta orta derecede NEK ve 2 ratta hafif derecede NEK olduğu histopatolojik olarak gösterildi. Çalışma grubunda D-laktat'ın kontrol grubuna göre daha yüksek olduğu görüldü.

Çalışma grupları arasındaki istatistiksel anlamlılığı hesaplamak için non-parametrik bir test olan Mann-Whitney U testi kullanıldı. U değeri 0,00 ve $p<0,001$ bulundu. Elde edilen sonuçların istatistiksel olarak anlamlı olduğu görüldü.

Tablo 4. Tanımlayıcı istatistikler

	N	Min	Maks	Ort	Std. Sapma
Barsak NEK grubu	10	6,03	7,96	6,98	0,54
Barsak kontrol grubu	10	0,11	2,54	1,15	0,85
Mesane NEK grubu	10	5,43	7,91	6,26	0,93
Mesane kontrol grubu	10	0,16	1,47	0,62	0,42

Tablo 5. Mesane için D-laktat seviyelerinin ortanca, U değeri ve p değeri

	Mesane için D-laktat median değeri	U değeri	P değeri
Çalışma n:10 Kontrol n:10	5,71 0,56	0,00	<0,001

Tablo 6. Barsak için D-laktat seviyelerinin ortanca, U değeri ve p değeri

	Barsak için D-laktat median değeri	U değeri	P değeri
Çalışma n:10 Kontrol n:10	6,86 1,11	0,00	<0,001

TARTIŞMA

Çok sayıdaki klinik ve deneysel çalışmaya rağmen NEK patogenezi tam olarak anlaşılmış değildir. Barsak kan akımını azaltan durumların, hipoksinin, prematür bebeğin barsak motilitesindeki bozukluğun ve immatür bir mukozal bariyere sahip olmasının, hiperosmolar beslenmenin ve bazı enfeksiyon ajanlarının sorumlu olduğu sanılır (Walsh ve ark., 1986). Mekanizma nasıl olursa olsun, hastalık barsak duvarında dolaşım bozukluğu, nekroz ve bakteriyel invazyonla karakterizedir (Başaklar ve ark., 2006).

Hayvan modelleri oluşturabilmek için hastalığın patogenezinde yer aldığı düşünülen faktörlerden yararlanılmaktadır. Hipoksi-reoksijenizasyon, NEK patogenezinde suçlanan ana faktörlerden biri olarak NEK modeli oluşturmak için sıklıkla tercih edilen bir yöntemdir. Literatür incelemesinde en sık tercih edilen yöntemin H/R yöntemi olduğu görülmektedir. Bu çalışmada NEK modeli oluşturmak için H/R yöntemi tercih edildi ve başarılı bir NEK modeli oluşturuldu.

Laboratuvar yöntemleri ile erken tanı konulabilmesi için pek çok parametre ile ilgili çalışma yapılmıştır, ancak bu parametrelerin hastalığa spesifik olmadığı gösterilmiştir. Bu konuda çalışmalar devam etmektedir ve NEK'in erken tanısında hastalığa spesifik bir parametreye duyulan ihtiyaç devam etmektedir.

Laktat memelilerde iki steroizomer şeklinde bulunur; D-laktat ve L-laktat. D-laktat memelilerde, total laktat seviyesinin %1-5'ini oluşturmaktadır. Fizyolojik koşullarda memelilerin hücrelerinde sadece L-laktat üretilmesine karşın bakteriler hem D-laktat hem de L-laktat üretebilmektedir. Memelilerin steril vücut sıvılarında D-laktat tespit edilmesi bakteri varlığına işaret eder (Uribarri ve ark., 1998).

D-laktat kolonik bakteriler tarafından absorbe olmayan karbonhidratlardan üretilmektedir. D-laktat ileumda da prolifere olabilmektedir. D-laktat memeliler tarafından metabolize edilemez ve vücuttan atılması renal ekskresyon ile olur (Lord ve ark., 2008). Kanda D-laktat tespit edilmesi, gastrointestinal sistemde bakteriyel overgrowth olduğunun göstergesidir. Aynı şekilde idrarda D-laktat tespiti de buna işaret eder.

Memelilerde serum D-laktat değerleri oldukça düşükken iskemi esnasında barsak florasındaki mikroorganizmalar tarafından üretilen D-laktat, mukozal hasara bağlı olarak hızla dolaşıma geçer. İskemi normal savunma mekanizmalarını bozarak bakteriyel proliferasyona ve D-laktat yüksekliğine neden olur. Memelilerde D-laktat metabolize edecek sistem bulunmadığı için iskemi anında hızla D-laktat yükselir ve uzun süre yüksek seyreder (Oh ve ark., 1979).

Hipoksinin gastrointestinal sistem motilitesini olumsuz etkilediği bilinmektedir. Hayvanlarda hipoksi oluşturularak yapılan çalışmalarla hipoksinin mide boşalmasını geciktirdiği ve gastrointestinal sistem kontraksiyonlarında azalmaya neden olduğu gösterilmiştir. Yapılan hayvan deneylerinde iskemiyi takiben reoksijenizasyon sonucu barsak nekrozu geliştiği görülmüştür (Hayashi ve ark., 1986).

NEK için hayvan modeli oluşturulurken etyolojiden sorumlu olduğu düşünülen faktörlerden faydalanılmaktadır. En fazla suçlanan faktörler arasında prematürite, hipoksi, formüla mama ile beslenme, intestinal iskemi-reperfüzyon hasarı ve enfeksiyon yer almaktadır. Bu faktörlerden faydalanılarak oluşturulan değişik modellerde histopatolojik ve biyokimyasal olarak NEK benzeri değişiklikler tespit edilmiştir (Bıçakçı ve ark., 2005).

NEK tanısında öncü bir gösterge olarak D-laktatın tanısal değeri olup olmadığını araştırıldığı bu çalışmanın sonucunda NEK modelinde çalışma grubunun kan ve idrarında (idrar ihtiva eden mesane dokusunda) istatistiksel olarak anlamlı D-laktat yüksekliği tespit edildi. Hastalığa spesifik olmasa da tanı koymada yol gösteren bir biomarker olarak D-laktat'ın kullanılabileceği gösterildi.

Sonuç olarak; NEK modeli oluşturulan ratlardan alınan doku örneklerinde D-laktatın istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek bulunması, D-laktatın tanısal bir biomarker olabileceğini düşündürmektedir. NEK ile D-laktat arasındaki ilişkinin kesin olarak belirlenmesi ve D-laktatın tanısal rolü olup olmadığının gösterilmesi için, kesin NEK tanısı almış hastalardan

alınacak kan ve idrar örneklerinde D-laktat ölçümünün yapılacağı yeni çalışmalara ihtiyaç olduğu kanısına varıldı.

Teşekkür

Bu proje TTU-2016-6887 proje kodu ve 6887 ID numarası ile Erciyes Üniversitesi Bilimsel Araştırma Proje birimi tarafından desteklenmiştir.

KAYNAKLAR

Akisu M. Nekrotizan enterokolitten korunma stratejileri. Anne ve Bebek Sağlığı Vakfı II. Neonatoloji günleri program ve özet kitabı s.59-60, İstanbul, 2005.

Başaklar AC. Yenidoğanlarda Gastrointestinal kanama. Başaklar AC (ed): Bebek ve Çocukların Cerrahi ve Ürolojik Hastalıkları. Ankara, Palme Yayıncılık, 2006, sf. 757-82.

Biçakçi Ü, Tander B, Aritürk E, Aydin BK, Aydin O, Rizalar R, et al. Effects of omeprazole and gentamicin on the biochemical and histopathological alterations of the hypoxia/reoxygenation induced intestinal injury in newborn rats. Pediatr Surg Int 2005;21:800-805.

Caty MG, Azizkahn RG. Necrotizing enterocolitis. In Ashcraft KE (ed): Pediatric Surgery. Philadelphia, WB Saunders Company, 2000, pp. 443-52.

Crissinger KD. Understanding necrotizing enterocolitis-promising directions. Pathophysiology 1999;5:247-56.

Hayashi S, Gleason WA, McFee AS, Park MK. Effects of pH alterations and hypoxia on isolated human intestine. Scand J Gastroenterol 1986;21:9-15.

Lin PW, Stoll BJ. Necrotizing enterocolitis. Lancet 2006; 368:1271-83.

Lord RS, Bralley JA. Organic acids; products of dietary carbonhydrate. In: Laboratory evaluations for integrative and functional medicine, 2nd edition, 2008. Metametrix Institute, Duluth, Georgia, USA, pp 384-386.

Neu J, Walker WA. Necrotizing enterocolitis. N Engl J Med 2011;364:255-64.

Oh MS, Phelps KR, Traube M, et al. D-Lactic acidosis in a man with the short-bowel syndrome. NEJM 1979;301:249-252.

Rowe MI, Reblock KK, Kurkchubasche AG, Healey PJ. Necrotizing enterocolitis in the extremely low birth weight infant. J Ped Surg 1994, 29(8):987–91.

Uribarri J, Oh MS, Carroll HJ: D-lactic acidosis. A review of clinical presentation, biochemical features, and pathophysiologic mechanisms. Medicine 1998;77:73-82.

Walsh MC, Kliegman RM. Necrotizing enterocolitis: treatment based on staging criteria. Pediatr Clin N Am 1986, 33(1):179-201.

TİROİD HASTALIKLARININ TEDAVİSİNDE GÜNCEL YAKLAŞIMLAR

Hikmet ÖZESMER

- Kurum Bilgisi: Genel Cerrahi, Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Gazi Yaşargil Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Diyarbakır/TÜRKİYE
- ORCID: 0000-0002-0280-2504
- Mail: hikmet.21@windowslive.com

Eda YILDIZHAN

- Kurum Bilgisi: Histoloji/Embriyoloji, Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi,, Diyarbakır/TÜRKİYE
- ORCID: 0000-0002-5648-6498
- Mail: edayildizhan21@gmail.com

Burak Veli ÜLGER

- Kurum Bilgisi: Genel Cerrahi, Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi, Diyarbakır/TÜRKİYE
- ORCID: 0000-0001-9843-6301
- Mail: bvulger@gmail.com

Tiroid Bezi'nin Anatomisi

Tiroid bezi anatomik olarak, larinks ve trakea'ya anterolateral olarak konumlanmıştır. Servikal vertebralardan beşinci sırada ile birinci torakal vertebralar arasında birinci sırada, krikoid kıkırdağın önünde yer alır. Sağlı sollu olacak şekilde iki lobdan oluşmaktadır. Sarılı olduğu fibröz kapsül bezi travmalardan korumaktadır (Emirzeoğlu & Sancak, 2013; Miller, 2003; Braun ve ark., 2007). Tiroid bezinin ortalama uzunluğu 40 milimetre (mm), genişliği 15-20 mm ve kalınlığı ise 20-39 mm arasındadır. Ağırlığı yaklaşık 15-25 gramdır (Mohebati & Shaha, 2012).

Tiroid bezinin kanlanmasını; büyük çoğunlukla superiortiroid arter ve alt tiroid arter sağlamaktadır.

Venöz drenajını; iç juguler vene akan orta tiroid ven sağlamaktadır.

Tiroid bezinin lenfatik drenajının büyük çoğunluğu lenfatikler yolu ile gerçekleşmektedir (Miller, 2003; Braun ve ark., 2007).

Tiroid Bezi Histolojisi

Tiroid bezi histolojik olarak septalar ve lobüler kısımlardan oluşurken, bu lobüllerin içerisinde tiroid folikülü adlı yapılar bulunmaktadır. Tiroid folikülleri histolojik olarak kübik hücreler ile foliküler hücrelerden oluşmaktadır. Foliküller hücreler arasında ise parafolliküler hücre bir diğer adı ile C hücreleri yer alır. Bu hücreleri görevi kalsitonin salgılamaktır (Yusuf ve ark., 2021).

Tiroid Bezi Embriyolojisi

Tiroid bezinin gelişimi gelişimin dördüncü haftasından başlayarak, foramen caecum altında gerçekleşmektedir. Gelişmeye başlayan tiroid dokusu tiroglossal kanala bağlı kalarak trakea önündeki yerleşimine yedinci haftada gelir. On ikinci haftada gelindiğinde tiroid hormonu üretmeye başlar ve tiroglossal kanalın distali zaman içerisinde dejenere olur böylece isthmus oluşur (Stewart ve ark., 2012).

Tiroid Bezinin Fonksiyonları

Tiroid bezinin başlıca fonksiyonu; tetraiyodotiroinin (T4) ve triiyodotironini (T3) salgılamaktır. Tiroid bezinin fonksiyonlarını yerine getirebilmesi için ihtiyacı olan madde ise İyottur. Çünkü iyot, T4 hormonunun yaklaşık %65'ini oluşturmaktadır. İyotun hücrelerdeki birikimi iyodür olarak gerçekleşirken daha sonra tiroid foliküllerinin lümenine doğru taşınır (Rousset

ve ark., 2000). Bu sırada tiroidperoksidaz (TPO) ve tiroglobulin (TG) olmak üzere iki temel protein sentezlenir. TG, foliküllerin lümenine salgılanan bir glikoproteindir. TPO'nun görevi iyodürün oksidasyonu yükseltmek ve iyodu TG'deki tirozinlere bağlamaktır. TG'de biriken iyot sayesinde monoiyodotirozin (MIT) ve diiyodotirozin (DIT) üretilir. Böylece MIT ve DIT birleşince T3, iki DIT birleşince deT4 oluşur. Tiroidstimulan hormon (TSH) ise tiroid hormonu sentezinin neredeyse her aşamasını etkileyen bir stimülatördür (Rousset ve ark., 2000). Tiroid bezinden salgılanan bir diğer hormon ise tiroid parafoliküler C hücreleri tarafından sentezlenen kalsitonindir. Kalsitonin işlevi, osteoklast üzerinden kemik rezorpsiyonunu gerçekleştirmek ve kana kalsiyum akışını azaltmaktır (Inzerillo ve ark., 2002).

Tiroid hormonlarının temel işlevi normal gelişimi sağlamak ve metabolizmayı düzenlemektir. Tiroid hormonlarının etkisinin azalması veya artması durumunda vücutta çeşitli patolojik durumlar ortaya çıkabilmektedir. Artması sonucu; hipertiroidizm hastalığı gelişirken azalması durumunda bunun tam tersi olan hipotiroidizm hastalığı gelişmektedir (Mullur ve ark., 2014).

Tiroid Bezi Hastalıkları

Tiroid bezi hastalıkları arasında;

- Guatr

  - Basit guatr,
  - Endemik guatr
  - Sporadik guatr

- Hipertiroidi
- Hipotiroidi
- Tiroid kanserleri yer almaktadır.

Tiroid bezinin performansı ile ilgili olan durumlar hipertiroidizm ve hipotiroidizm olarak tanımlanırken, guatr ise tiroid bezinin büyümesi olarak tanımlanmaktadır.

Guatr

Guatr tiroid bezinin normal boyutlarından daha fazla büyümesi olarak tanımlanmaktadır. Etiyolojisinde iyot eksikliği, sigara kullanımı, doğal guatrojenler ve selenyum eksikliği gibi faktörler yer alır.

Hipertiroidizm

Hipertiroidizm, tiroid hormonlarının salgısında bir artış görülmesi ve buna bağlı metabolizmanın hızlı çalışması ile karakterize bir durumdur. En yaygın nedeni ise Graves hastalığıdır.

Hipertiroidizmin semptomları arasında;

- ✓ sinirlilik,
- ✓ anksiyete,
- ✓ aşırı terleme
- ✓ ısı intoleransı,
- ✓ çarpıntı,
- ✓ titreme,
- ✓ taşikardi,
- ✓ ishal,
- ✓ menstruel düzensizlik,
- ✓ kardiyak problemler ve
- ✓ yorgunluk yer almaktadır.

Tedavisinde etiyolojisine bağlı olarak medikal tedavi, cerrahi ve radyoaktif iyot kullanılmaktadır (Johnson & Felicetta, 1992).

Hipotiroidizm

Hipotiroidizm, normal düzeyde T4 ve TSH (genellikle 10 mIU/L'nin üzerinde) düzeyinde yükselme ile karakterizedir. Genellikle yaygın olarak iyot eksikliğinden kaynaklanmaktadır. Hipotiroidizme sebep olarak birçok faktör bulunmakla birlikte başlıca nedenleri arasında; tiroid bezi ameliyatı, tiroid bezine radyoterapi tedavisi alınması, tirozinkinaz inhibitörü gibi ilaçların kullanımı, postpartumtiroidit gibi tiroiditlerdir yer alır. Fakat en yaygın sebebi Hashimato tiroiditi'dir.

Hipotiroidizmin semptomları arasında;

- ✓ ciltte kuruluk,
- ✓ soğuğa karşı duyarlılık,
- ✓ halsizlik,
- ✓ kaslarda spazm,

- ✓ menstrüel düzensizlik,
- ✓ hiponatremi ve
- ✓ kabızlık yer alır (Garber ve ark., 2012).

Hipotiroidizme neden olan semptom ve bulgular aşağıdaki tabloda açıklanmıştır (Yusuf ve ark., 2021).

Tablo 1. Hipotiroidizme neden olan semptom ve bulgular.

Nedenler	Belirtiler	Bulgular
Metabolizmada yavaşlama sonucu	- Bitkinlik, - Soğuğa karşı hassasiyet, - Dispne, - Kilo almaya yatkınlık, - Algıda güçlük, - Unutkanlık, - Konstipasyon, - Büyüme geriliği, - El ve ayak içlerinin portakal rengi görünüm alması	- Hareketlerde ve konuşmada yavaşlama, - Tendon reflekslerinin gevşeme süresinde uzama, - Bradikardi, - Karotenemi
İnterstisyel dokuda madde birikimi sonucu	- Cilt kuruluğu - Ses kısıklığı - Ödem	- Kalın kaba deri, - Yüzde şişme, - Kaşlarda dökülme, - Göz çevresinde ödem, - Dilde büyüme
Diğer nedenler	- İşitmede azalma, - Kas ağrıları, - Kramplar, - Uyuşmalar, - Depresyon, - Menoraji, - Eklem ağrısı, - Puberte gecikmesi	- Diastolik hipertansiyon, - Plevral ve perikardiyal effüzyon, - Galaktore

Hipotiroidizmin en yaygın nedeni Hashimato tiroiditi'dir. Genellikle iyot alımının artışından kaynaklanmaktadır (Fountoulakis, 2007). Bu hastalık 1912 yılında Doktor Hakaru Hashimoto tarafından tanımlanmış olup, tiroid bezlerinin otoimmun inflamasyonu ile karakterizedir. Herhangi bir yaşta görülmekle beraber sıklıkla 30-50 yaş arasında kadınlarda daha sık rastlanılır (Erge ve ark., 2023).

Hashimoto tiroiditinin genel özelliklerine bakılacak olursa tiroid bezinin lenfositlerle diffüz infiltrasyonu, tiroid bezinin hipertrofisi, tiroid fonksiyon testlerinin anormalliği, ultrasonografide yapısal değişiklikler, tiroid otoantikorları olan anti-tiroglobulin (Anti-Tg) ve anti-tiroit peroksidaz (Anti-TPO) seviyelerinin kanda artışı, tiroid folliküllerinin azalmış olduğu görülür (Erge ve ark., 2023).

Güncel yaklaşımda; inflamatuar markerler olan nötrofil/lenfosit oranı (NLO), platelet/lenfosit oranı (PLO) ile sistemik immun-inflamasyon indeksine bakılmaktadır. Bu değerler maligniteler, sepsis, endotelyal hasar, kardiyovasküler risk vb. durumlarda inflamatuar durumlarda belirteç olarak değerlendirilmektedir. En önemli avantajları ise hemogram parametreleri üzerinden hesaplanmaları sebebiyle ucuz ve kolay ulaşılabilir olmalarıdır (Carpio-Orantes ve ark., 2020). Hipotiroidizmin ilaç tedavisinde levotiroksin kullanılmaktadır (Garber ve ark., 2012).

Tiroid kanserleri

Tiroid kanserileri Amerika Birleşik Devletleri'nde kadınlar arasında en sık görülen kanserlerden biri olup, beşinci sırada yer almaktadır. Giderek dünya çapında görülme sıklığı ve sürveyansı artmaktadır.

- Anaplastik,
- medüller,
- papiller,
- foliküler ve
- az diferansiye tiroid kanserleri şeklinde görülebilir (Cabanillas ve ark., 2016).

Tiroid kanserleri tiroid nodüllerinden gelişmektedir. Bu nodüllerin ortalama %5'i malignite gösterirlen, geri kalan yüzdelikte ise kolloid nodüller, kistler ve benign foliküler neoplazmlar yer almaktadır (Dean & Gharib, 2008).

Tiroid Nodüllerinde Güncel Yaklaşım

Son yıllarda ultrasonografi (USG) kullanımı oldukça önem kazanmıştır. . USG ile 2 mm'ye kadar olan tiroid nodülleri görülebilmektedir. USG kullanımı sonucunda bodülün boyutu ve bileşimi (solid, kistik, karışık) hakkında fikir sahibi olunabilmektedir. Ayrıca USG kullanımının diğer avantajları ise; Nodüllerin rutin takibini sağlamak, Kistik nodülleri aspire edebilmek, malignite durumlarında ameliyat sonrası hastanın takibini

sağlamak ve Sklerozan ajanlar veya perkütan etanol enjeksiyonu yapabilmek yer almaktadır (Sriram ve ark., 2004).

USG kullanımının yanı sıra diğer tetkiklerde yapılmalıdır. Bunlar arasında tiroid fonksiyon testleri oldukça önemlidir. Düşük TSH değerleri çoğu zaman benignite göstergesi olabilmektedir. Fakat yine de USG bulgularına göre karar verilmelidir.

KAYNAKLAR

Braun EM, Windisch G, Wolf G, Hausleitner L, Anderhuber F. (2007). The pyramidal lobe: clinical anatomy and its importance in thyroid surgery. Surgical and Radiologic Anatomy: SRA, 29(1):21-7.

Cabanillas ME, Mc Fadden DG, Durante C. (2016). Thyroid cancer. Lancet (London, England), 388(10061):2783-95.

Carpio-Orantes LD, García-Méndez S, Hernández-Hernández SN. (2020). Neutrophil to lymphocyte ratio, platelet-to-lymphocyte ratio and systemic immune-inflammation index in patients with COVID-19-associated pneumonia. Gac Med Mex, 156(6):527-531.

Dean DS, Gharib H. (2008). Epidemiology of thyroid nodules. Best practice & research Clinical Endocrinology & Metabolism, 22(6):901-11.

Emirzeoğlu M, Sancak R. (2013). Tiroit bezi anatomisi. J Exp Clin Med, 29;29(4S).

Erge E, Kiziltunc C, Balci SB, Atak Tel BM, Bilgin S, Duman TT, Aktas G. (2023). A Novel Inflammatory Marker for the Diagnosis of Hashimoto's Thyroiditis: Platelet-Count-to-Lymphocyte-Count Ratio. Diseases, 22;11(1):15.

Fountoulakis S, Philippou G, Tsatsoulis A. (2007). The role of iodine in the evolution of thyroid disease in Greece: from endemic goiter to thyroid autoimmunity. Hormones (Athens), 6(1):25–35

Garber JR, Cobin RH, Gharib H, Hennessey JV, Klein I, Mechanick JI, Pessah-Pollack R, Singer PA, Woeber KA. (2012). Clinical practice guidelines for hypothyroidism in adults: cosponsored by the American Association of Clinical Endocrinologists and the American Thyroid Association. Endocrine practice: official journal of the American College of Endocrinology and the American Association of Clinical Endocrinologists. 18(6):988-1028.

Inzerillo AM, Zaidi M, Huang CL. (2002). Calcitonin: the other thyroid hormone. Thyroid: official journal of the American Thyroid Association, 12(9):791-8

Johnson JL, Felicetta JV. (1992). Hyperthyroidism: a comprehensive review. Journal of the American Academy of Nurse Practitioners, 4(1):8-14.

Knobel M. (2016). Etiopathology, clinical features, and treatment of diffuse and multinodular nontoxic goiters. Journal of endocrinological investigation, 39(4):357-73.

Miller FR. (2003). Surgical anatomy of the thyroid and parathyroid glands. Otolaryngologic clinics of North America, 36(1):1-7.

Mullur R, Liu YY, Brent GA. (2014). Thyroid hormone regulation of metabolism. Physiological reviews, 94(2):355-82.

Mohebati A, Shaha AR. (2012). Anatomy of thyroid and parathyroid glands and neurovascular relations. Clinical anatomy (New York, NY), 25(1):19-31.

Rousset B, Dupuy C, Miot F, Dumont J. (2000). Chapter 2 Thyroid Hormone Synthesis And Secretion. In: Feingold KR, Anawalt B, Blackman MR, Boyce A, Chrousos G, Corpas E, et al., editors. Endotext. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc. Copyright © 2000-2023, MDText.com, Inc.; 2000.

Sriram U, Patacsil LM. (2004). Thyroid nodules. Disease-a-month:DM, 50(9):486-526

Stewart WB, Rizzolo LJ. (2012). Embryology and Surgical Anatomy of the Thyroid and Parathyroid Glands. In: Surgery of the Thyroid and Parathyroid Glands. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg, 15–23.

Yusuf S. Khan, Farhana A. (2024). Histology, Thyroid Gland. Stat Pearls.

OKSİTOSİN: GENEL BAKIŞ ve ERKEKLERDEKİ ROLÜ

Ayşen CANİKLİOĞLU

- Kurum Bilgisi: Klinik Biyokimya Anabilim Dalı, Tıp Fakültesi, Yozgat Bozok Üniversitesi Yozgat/TÜRKİYE
- ORCID: 0000-0001-8128-6044
- Mail: ayshen82@hotmail.com

Mehmet CANİKLİOĞLU

- Kurum Bilgisi: Üroloji Anabilim Dalı Tıp Fakültesi, Yozgat Bozok Üniversitesi Yozgat/TÜRKİYE
- ORCID: 0000-0003-2216-5677
- Mail: dr.mehmetcaniklioglu@gmail.com

GİRİŞ

İnsanoğlu, kan beyin bariyerinin gelişimiyle merkezi sinir sistemi (MSS) içerisinde periferik hormonal mekanizmalardan etkilenmeyecek türde bir kapalı haberleşme sistemine sahip olabilmiştir. Bu haberleşme sisteminin temelini de zaman zaman nörotransmitter zaman zaman da bir hormon gibi davranan nöropeptitler oluşturmaktadır (Bancroft, 2005). Ana etkilerini uzak organlarda oluşturduğu için hormon olarak nitelemenin daha doğru olduğu oksitosin de bu nöropeptitlerden biridir.

Oksitosin Sir Henry Dale tarafından 1906 yılında keşfedilmiştir. İnsan posterior hipofiz bezi dokusundan elde edilen ekstraktlar, yapılan ilk çalışmalarda dişi kedilere enjekte edilmiş ve uterin kasılmalarla birlikte süt salgılanmasına sebebiyet verdiğinden oksitosin "annelik hormonu" olarak ünlenmiştir (Bisagno, 2014). Diğer bir ününü de 1953'te du Vigneaud tarafından yayınlanan bir çalışma sonucunda ilk sentezlenen polipeptit hormon olmasına borçludur (Kresge, 2004).

Hipotalamustaki paraventriküler çekirdekte bulunan magnoselüler nöronlarda sentezlendikten sonra hipofiz bezinin posterior kısmına uzanan aksonlar vasıtası ile akson terminallerinde depolanır, buradan kan dolaşımına çıkar ve hedef organlarda etkilerini gösterir (Kupfermann, 1991). Bu sebeple bu nöropeptidi hormon olarak isimlendirenler de vardır (Brown, 2013). Bununla birlikte amniyotik, koryonik ve desidual dokularda da oksitosin sentezinin yapıldığına dair hipotetik bilgiler vardır (Chibbar, 1993; Jarrett, 2006).

Bu yazımızda vücutta çok fazla etkileşimi olan ve temelde annelik hormonu olarak bilinen oksitosini kitabın el verdiği ölçüde genişçe ele almak ve erkeklerde ne gibi roller üstlendiğini güncel literatür ışığında toparlamak istedik. Okuyucu şunu bilmelidir ki aşağıda sunacağımız bilimsel çalışmalar, önemli oranda hayvansal çalışmalardan elde edilen verileri sunmaktadır. Bu sebeple zaman zaman yaptığımız spekülasyona kaçmadığını düşündüğümüz yorumların, bilimsel insan çalışmaları ile desteklenmesi gerektiğinin bilincinde olduğumuzu belirterek söze devam etmek isteriz.

Oksitosinin Moleküler Özellikleri ve Etkileşimleri

Oksitosinin Yapısı ve Metabolize Edilmesi

Oksitosinin moleküler yapısı 1952'de keşfedilmiştir (Habib, 2020). Oksitosin ve taşıyıcısı nörofizini kodlayan genler 20. kromozomun kısa kolunda yer almaktadır (Gopal Rao, 1992). Oksitosin, sistein-tirozin-izolösin-glutamin-asparagin-sistein-prolin-lösin-glisin-amid (Cys – Tyr – Ile – Gln – Asn – Cys – Pro – Leu– Gly – NH2, ya da kısa gösterimi CYIQNCPLG-NH2) dizisindeki dokuz amino asitten oluşan bir nöropeptittir. Primer sekansta yer alan iki sistein (Cys1 ve Cys6) arasında disülfid köprüsü kurulur ve halkalı yapıya dönüşür, bu halkalı yapıyı oluşturması moleküler taşıyıcısı nörofizine bağlanması için gereklidir (Gimpl, 2001).

Oksitosin iki ana yolla metabolize edilir; birincisi sistein aminopeptidaz ve ikincisi post prolin endopeptidazdır. Post prolin endopeptidaz etkisiyle prolin (Pro7) ve lösin (Leu8) arasında bölünme meydana gelir (Martin, 2013). Vücutta oksitosinin metabolize edilmesinde diğer bir yol, amino asitleri karboksil ucundan ayıran karboksipeptidaz gibi enzimlerin etkisiyle gerçekleşir. Ayrıca Tsujimoto ve Hattori oksitosinin farklı formlarının olduğunu bildirmiştir (Tsujimoto, 2005).

Plazmada ölçülen oksitosinin yarılanma ömrünün ~1-5 dakika arasında değişen kısalıkta olduğu bildirilmektedir. İn vivo olarak, kanın karaciğer ve böbreklerden geçişinde çeşitli peptidazlar tarafından hızla degrade edilir (Chard, 1970; Morin, 2008; Rydén, 1969). Ama belki daha da önemlisi oksitosin biyolojik matrikslerde yaygın olan diğer moleküllere (kendisi dahil) de güçlü bir şekilde bağlanmasıdır (Avanti, 2013; Brandtzaeg, 2016; D. Liu, 2019; Yamamoto, 2019).

Bağlı oksitosinin fizyolojik önemi hakkında çok az şey bilmemize rağmen, son çalışmalar bağlı oksitosinin kan-beyin bariyerini geçerek merkezi sinir sisteminde önemli sonuçlar doğurabileceğini ortaya çıkarmıştır. Örnek alımı sonrasında bile oksitosin, plazma proteinlerine yavaşça ve spesifik olmayan bir şekilde bağlanır ve aşağıda açıklandığı gibi önemli miktarda bağlı oksitosin, numune saflaştırmada kullanılan yaygın yöntemlerle uzaklaştırılabilir (Brandtzaeg ve diğerleri, 2016; MacLean, 2017; Martin ve diğerleri, 2013). Oksitosinin bu özelliklerinin, ölçümüyle ilgili önemli etkileri vardır.

Oksitosinin Ölçümü

Oksitosin ölçümünde en yaygın olarak immünoassay ya da kütle spektrometrisi kullanılmaktadır. Bu teknikler, içindeki analitleri temelde farklı yollarla tespit ederler ve sonuç olarak farklı güçlü yönler ve sınırlamalar ile karakterize edilirler (Lefevre, 2017). Aşağıdaki tabloda her iki yöntemin avantaj ve dezavantajları özetlenmiştir (Tablo 1).

Oksitosin ölçümünde preanalitik faz önemlidir. Preanalitik fazdaki en önemli adım ise örnek ekstraksiyonudur (Brandtzaeg ve diğerleri, 2016).

Tablo 1. Oksitosin ölçümünde kullanılan farklı metotların avantaj ve dezavantajları

Ölçüm metodu	Avantajları	Dezavantajları
İmmunoassay (Antikor bağlanması)	Bağlı analiti tespit edebilir	Analitin kimliği doğrulanmadı
	Degrade analiti tespit edebilir	İnterferanslara açık
	Birden fazla analit formunu tespit edebilir	Antikorlar arasındaki değişkenlik
Kütle spektrometresi (Kütle-yük oranı)	Sensitivitesi yüksek	Analiti, bağlıysa, degrade olmuşsa veya değişken formlarda mevcutsa tespit edemeyebilir
	Spesifitesi yüksek	İyon supresyonuna bağlı matriks etkileri
	Birden fazla analitin eş zamanlı tespiti	Benzer moleküler ağırlığa sahip analitlerin yanlış tanımlanması

Oksitosinin Hormonal Düzenlenmesi ve Etkileşimleri

Oksitosin beyinde hem dopaminerjik hem de serotoninerjik sistemi modüle edebilmekte ve bu sayede psikojenik durumlarda değişimlere sebebiyet verebilmektedir (Kendrick, 2000). Liu ve Wang'ın çalışmasına göre oksitosin hayvanlarda, striatumdaki dopaminerjik sistem ile etkileşime girerek partner elde etmenin adeta ödül olarak görülmesini sağlamakta ve canlıyı bu hedefe yönlendirmekte, yani motive etmektedir (Y. Liu, 2003). Ancak hayvanlardaki bu durum Striepens'in erkeklerde yaptığı çalışmada

gösterilememiş ve oksitosinin dopaminden bağımsız bir şekilde striatumdaki başka ödül merkezleri üzerinden bu işi tetiklediği sonucuna varılmıştır (Striepens, 2014).

Maymun hipotalamusunda yapılan bir çalışmada oksitosin içeren nöronlar ve aksonlarında serotonin reseptörleri tespit edilmiştir (Emiliano, 2006). İntranazal oksitosin uygulamasının bu reseptörlerin sayısını artırdığı gösterilmiştir (Mottolese, 2014).

Oksitosinin östradiol (E2) tarafından modüle edildiği farklı çalışmalarda ifade edilmiştir. E2'nin yaptığı bu indüksiyon oksitosin reseptör ekspresyonunun artışı yoluyla gerçekleşmektedir (Kimura, 2013). Bu sayede meme dokusundaki laktotrop hücrelerin oksitosine duyarlılığı artmakta ve bağıl bir mekanizma ile de muhtemelen prolaktin salgısında da bir artış gerçekleşmektedir (Tabak, 2010). Prolaktin de oksitosin salgılayan nöronlar üzerine inhibisyon yaparak bir negatif feedback mekanizması sağlanmaktadır (Habib ve diğerleri, 2020; Kimura ve diğerleri, 2013).

Genel anlamda progesteronun oksitosin üzerine bir inhibisyon etkisi olduğu bilinmektedir. Ancak progestinlerin oksitosin ekspresyonu üzerine her zaman inhibisyon yapmadığına dair tam tersi bulgular da literatürde sunulmuştur (Kimura ve diğerleri, 2013). Gebelikte progesteronun en büyük kaynağı olan plasentanın doğumda atılma sürecinin başlaması ile annenin bedeninde progesteron çekilmesi yaşanmaktadır. Bu çekilmenin mikro-RNA aracılı bir mekanizma üzerinden oksitosin gen ekspresyonunu artırdığı ve uterin kontraksiyonları kolaylaştırdığı düşünülmektedir (Renthal, 2010).

Oksitosinin ayrıca LH, GnRH ve GH sekresyonu ile de ilişkisi vardır. Oksitosinin bebeklerde büyüme ve gelişme üzerine olumlu etkileri olduğu gösterilmiştir (Kerstin Uvnäs Moberg, 2019). Bu sebeple GH ile olan doğrusal ilişkisi sebebiyle bu durum normal kabul edilebilir. Oksitosin artışı direkt olarak LH'ı indirekt olarak da GnRH'ı artırmaktadır (Gimpl ve diğerleri, 2001). Yine hayvanlarda yapılan çalışmalarda oksitosinin ACTH ekskresyonunda da elzem olduğu ve bu sayede antistres etkisini gösterdiği belirtilmiştir (Yayou, 2008).

Oksitosinin preterm eylemlerdeki rolünü araştıran bilim adamları oksitosinin bazı sitokinler ve uterusun mekanik gerilmesi ile artış gösterdiğini tespit ettiler. Buna göre enfeksiyonlar esnasında yükselen IL-6'nın oksitosin mRNA düzeyini artırdığını, IL-1B'nin ise oksitosin gen ekspresyonu üzerine bifazik etki gösterdiği saptandı. Bir başka çalışmada prostaglandin f2α reseptör geni defektif olan gebe farelerde oksitosin düzeyinin oldukça azaldığı

saptandı. Ayrıca sezeryanlar esnasında uterusa uygulanan mekanik germe eylemlerinin de yine oksitosin mRNA ekspresyonunu artırdığı saptandı (Helmer, 2002; Kawamata, 2008; Khanjani, 2011; Rauk, 2000, 2001).

Oksitosin opioid aracılı bir mekanizma ile gebelik boyunca baskı altında tutulmaktadır (Hartman, 1986). Opioid aracılı bir mekanizmanın hem in vivo hem de in vitro olarak oksitosini baskıladığı gösterilmiştir (Bicknell, 1982; Clarke, 1979; Leng, 1985). Bir başka akraba nanopeptid olan vazopressinin de dinorfin ile birlikte salgılandığı bilinmektedir (Carter, 2014; Whitnall, 1983). Bu sebeple gebelik boyu artan vazopressin düzeylerinin gebede su tutulumuna sebebiyet vermesi bir yana opioid aracılı bir mekanizma ile oksitosini de doğum anına kadar baskı altında tuttuğu düşünülebilir.

Oksitosinin Klinik Etkileri

Annelik Hormonu Olarak Oksitosin

Oksitosinin en belirgin etkileri kadınlarda tanımlanmıştır. Kadınlarda corpus luteumun gelişimine olumlu katkısı olduğu bildirilmiştir (Brozos, 2012; Roshangar, 2009). Gebelik sürecinde östrojen artışına paralel olarak normalin 3-4 katı bir artış gösterir. Gebelikteki kilo alımından ve bebeğe daha fazla enerji aktarımından sorumludur. Annenin ilgisini çevresinden bebeğine yönlendirir ve anne ile bebek arasındaki bağlanma sürecini başlatır (Kerstin Uvnäs Moberg, 2019). Gebelik sürecinde annenin pelvik taban kaslarının tonusunun artışında yine oksitosin etkilidir (Janković, 2001). Doğumda vajino-servikal uyarılar oksitosin sentezini indüklemektedir (Kendrick, 2000). Travayda uterusta lokal prostaglandinlerin artışını sağlayarak uterin kontraksiyonların başlamasını ve uterusun motor bir güç olarak süreci ilerletmesini sağlar (Chibbar ve diğerleri, 1993). Eş zamanlı olarak servikste relaksasyon sağlar ve vajinal doğumu kolaylaştırır (Bancroft, 2005; Borrow, 2012; Seifi-Jamadi, 2017). Annenin doğum anında ağrıyı algılama düzeyini düşürürken korku, stres gibi faktörleri de bertaraf ederek sakin kalmasına yardımcı olur (Yoshida, 2009). Bebek doğduktan sonra devam eden uterin kontraksiyonlarla plasentanın en az kanama ile atılmasını sağlar (Kerstin Uvnäs Moberg, 2019).

Laktasyon döneminde de çok önemli etkileri gösterilmiştir. Anne ile bebeğin ten teması ile gebelik döneminde başlayan bağlanma sürecini zirvesine taşır. Annenin sıcaklığı ve ten teması ile bebekte oksitosin salgılanması bebeği sakinleştirip anneye bağlarken annenin meme başlarının emilmesi de annede oksitosin salgısını artırır. Annenin artık tüm ilgisi bebeği

üzerindedir (Kerstin Uvnäs Moberg, 2019). Bebeğin emme refleksi ile uyarılan meme başlarından beyne giden sinyaller oksitosinin kana karışması ile areolalarda ejeksiyon refleksini tetikler ve bebek sütü rahatlıkla alabilir (Bancroft, 2005). Ayrıca oksitosinin ihtiyaca göre süt miktarını ayarlamada rolü olduğu düşünülmektedir (Kerstin Uvnäs Moberg, 2019).

Aralıklı emzirme periyotları sayesinde annenin tüm ilgisi bebektedir ve sezgisel zekasında bir artış söz konusudur. Bebeğinin hareketlerini, tavırlarını ve beklentilerini çok kısa bir sürede herkesten daha iyi tespit edebilmesinde oksitosinin rolü olduğu düşünülmektedir (Kerstin Uvnäs Moberg, 2019). Problem çözen ve başarıya ulaşan annenin beyninde ödül merkezleri aktiftir ve daha yüksek dopamin seviyeleri nedeniyle bebeğinin ihtiyaçlarını karşılarken kendisini daha mutlu hisseder. Yani bir anlamda anne, bebeğinin mutlu bir kölesidir ve bunu sağlayan da oksitosindir. Bununla birlikte oksitosin anne sütünde de bulunur ve bebeğe geçer. Bebekte de her emme ile artan oksitosin miktarı anneye karşı bağlanmayı artırır (Carter, 2014).

Oksitosinin Sosyalleşme ve Cinsel Etkileşimdeki Rolü

Ten temasındaki sıcaklığın bebek ile anne arasında oluşan oksitosin aracılı bir bağlanma sürecinden yukarıda bahsetmiştik. Benzer bir durum sarılma, el ele tutuşma, öpüşme gibi fiziksel eylemlerde de söz konusu olabilir. Yapılan çalışmalarda doğum yapan kadınların yanında bir yakınları ya da destek veren, elini tutan birilerinin varlığında oksitosin salgıladıkları ve doğum sürecinin daha kolay geçtiği gösterilmiştir (Kerstin Uvnäs Moberg, 2019).

Oksitosin cinsel davranış açısından katalizör bir etki göstermektedir (Gordon, 2011). Preckel ve Zheng'in çalışmalarında intranazal oksitosin uygulamasının hem erkekte hem de kadında romantik bağları güçlendirirken romantik kıskançlığı da azalttığı gösterilmiştir (Preckel, 2015; Zheng, 2021). Scheele ve ark.nın 3 ayrı çalışmasında oksitosinin erkeklerde, yabancı kadınlara ve erotik görsellere yönelik ilgiyi düşürmenin yanısıra halihazırdaki partnerin yüzüne olan ilgiyi artırdığı, dolayısıyla da erkeğin mevcut partnere bağlılığını sürdürmede yardımcı olduğu ortaya konulmuştur (Scheele, 2012, 2013, 2016). Ditzen ve Xu'nun çalışmalarında oksitosinin sallantıda olan ilişkiyi onarma üzerine olumlu etkisi olduğu ve bu durumun erkeklerde daha belirgin olduğu ortaya konulmuştur (Ditzen, 2013; Xu, 2017).

Oksitosinin hem erkek hem de kadınlarda genital organlarda etkilerinin olduğu gösterilmiştir (Baribeau, 2015). Cinsel ilişki esnasında uterus ve salpinkslerdeki düz kasları kasarak ovumun fertilizasyon alanına taşınmasını sağlar (Duziński, 2013).

Oksitosin aynı zamanda bir anti-stres hormonudur. Kendi iç motivasyonunu harekete geçirme, daha fazla keyif alma, ferahlama ve stres atma hissi verir (Chen, 2017). Oksitosinin bireyin iç dünyasında stresle başa çıkmayı kolaylaştırmakla birlikte daha dengeli, daha güçlü bir psikolojik yapı oluşturmaya katkı sağladığı söylenebilir. Örneğin, daha yüksek oksitosin düzeyine sahip olan şizofrenlerde psikozun ve sosyal sorunların daha az olduğu gösterilmiştir (Rubin, 2010).

Moberg belki de son yıllarda oksitosin ile en çok ilgilenen bilim kadını olmuştur. Stres ile mücadelede kullanılan "savaş ya da kaç reaksiyonu"nun supresörü olarak sunduğu "sakinlik ve bağlanma teoremi"nin merkezinde oksitosin vardır (Kerstin Uvnas Moberg, 2003; Pedersen, 2004). Ancak her ne kadar Moberg oksitosini mucize bir molekül gibi gösterse de literatürde gerek oksitosin gerekse de benzer molekül grubu olan nanopeptitlerle alakalı tersi ya da farklı bilgiler de bulunmaktadır. Bu sebeple oksitosin ile alakalı daha fazla çalışmaya ihtiyaç olduğu unutulmamalıdır (Pedersen, 2004).

Oksitosin Yüksekliğinin Olumsuz Etkileri

Fizyopatolojik olarak oksitosin yüksekliğine şahit olmak pek olası olmamakla birlikte oksitosin yüksekliği genellikle eksojen oksitosin verilmesi ile ortaya çıkabilecek bir durumdur. Shamay ve Yao'nun çalışmalarında erkeklerde görülmeyen bir durum olarak kadınlarda oksitosin düzeyinin artmasının sosyal iletişim dışı konularda (örneğin parasal konular) kıskançlık artışıyla ilişkili olduğu gösterilmiştir (Shamay-Tsoory, 2009; Yao, 2014). Bu durum cinsel ya da duygusal kıskançlığı azaltması ile bir tezat oluşturmaktadır.

Üç aydan uzun süren intranazal oksitosin uygulamasının küçük çocuklarda artmış ürinasyon yaptığı bildirilmiştir (Zheng ve diğerleri, 2021). Bu noktada oksitosinin vazopressin ile olan etkileşimlerinin söz konusu diüreze sebebiyet verebileceği düşünülebilir. Vazopressin ile oksitosin arasında negatif bir korelasyon olduğu bilinmektedir. Vazopressinin opioid aracılı bir mekanizma ile oksitosini suprese ettiği bilinmektedir (Bicknell ve diğerleri, 1982; Clarke ve diğerleri, 1979). Ancak oksitosinin vazopressini suprese ettiğine dair net bir veri yoktur. Elimizde sadece cinsel uyarılma

anında artan vazopressin düzeylerinin ilişki sonunda normale inerken bu inişin oksitosin artış anına karşılık geldiği verisi bulunmaktadır (Murphy, 1987).

İntranazal oksitosin uygulamasına has olmak üzere burunda kızarma, sulanma, gözlerde sulanma, başağrısı, davranış bozuklukları ve nadiren konvülsiyonlar görülebilmektedir (Ishak, 2008).

Erkeklerde Oksitosin

Oksitosinin yukarıda bahsi geçen gebelik ve annelik ile alakalı majör etkilerinin dışında görülen etkiler erkekler için de geçerlidir. Erkeklerde de sosyalleşme, cinsel katalizörlük, bağlanma, sadakat gibi etkilerde oksitosinin rolü olduğu düşünülmektedir. Bununla birlikte motivasyon ve amaç gütme güdülerinin oluşumunda da oksitosinin etkisi vardır. Bir anti-stres hormon olması, dopamin ve serotonin ile olan sıkı ilişkisi sebebiyle de mutluluk hormonu adı verilen kompleksin bir parçasıdır.

Bunların dışında tıpkı kadınlarda tıpkı korpus luteumun gelişmesine katkısının olması gibi erkek genital organları üzerinde de etkileri vardır (Baribeau ve diğerleri, 2015; Brozos ve diğerleri, 2012). Hayvan çalışmalarında prostat, testis ve epididimde hem oksitosin hem de oksitosin reseptörleri saptanmıştır (Studdard, 2002; Thackare, 2006). Bu durum bahsi geçen tezi destekler niteliktedir.

Whittington ve Liu'nun çalışmalarına göre oksitosin ejakülat içeriğinin zenginleşmesi ve olgunlaşmasında etkilidir (Q. Liu, 2019; Whittington, 2001). Benzeri bir şekilde El-Badry ve arkadaşları koçlarda oksitosin verildiğinde sperm sayısı ve ejakülat hacminde artış saptadıklarını rapor ettiler (El-Badry, 2013). Prostatta ve epididimde kasılmalara sebebiyet vererek hem spermatozoanın hem de prostatik sekresyonların ejakülata katılmasına katkıda bulunur (Q. Liu ve diğerleri, 2019). Anjum ve arkadaşlarının yaptığı hayvan çalışmasında puberte öncesi oksitosin verilen farelerde germ hücre sayısının olumlu bir şekilde artış gösterdiği ortaya konulmuştur. Aynı çalışmada oksitosin ile testosteron seviyesi arasında da bir paralellik bulunmuş ve daha yüksek oksitosinin daha yüksek testosteron seviyesini tetiklediği ifade edilmiştir (Anjum, 2018).

Üreme ile ilgili bir başka durum olarak da oksitosinin ereksiyon fizyolojisi ve kopulasyon sıklığı ile ilişkisinin bulunmasıdır. Argiolas'ın yaptığı çalışmada sistemik oksitosin uygulamasının farelerde ereksiyona sebebiyet verdiği tespit edilmiştir (Argiolas, 1999). Oksitosinin ereksiyon ile ilişkisini destekler mahiyette bir bilgi olarak, oksitosin reseptör antagonisti

uygulamasının ise non-kontakt ereksiyonları azalttığı yine aynı çalışmada gösterilmiştir. Oti ve ark.nın yaptığı çalışmada da oksitosinin ereksiyon artırıcı etkisi gözlenmiştir. Buradan hareketle oksitosinin ereksiyonun refleks arkı üzerine bir etkisi henüz bilinmese de medulla spinalis düzeyinde bir nöromodülasyon görevi olduğu düşünülebilir (Oti, 2021).

Oksitosinin cinsel istek ve kopulasyon sıklığını artırıcı bir etkisi olduğu da gösterilmiştir. Oti ve ark. oksitosin uygulanan sıçanlarda ilişki sıklığının arttığını bildirdiler (Oti ve diğerleri, 2021). Oti ayrıca yaptıkları çalışmanın sonucunda, oksitosin uygulanan sıçanlarda ereksiyon sıklığı ve orgazm sıklığının da arttığını belirterek bir kadın hormonu olarak bilinen oksitosinin hem dolaşıma karışarak hem de efferent sinirler yoluyla erkek cinsel hayatını da düzenleyen önemli bir hormon olduğunu vurguladı.

Oksitosinin ejakülasyonu kolaylaştırıcı bir etkisi de gözlemlenmiştir. Oti ve ark. bahsi geçen çalışmada oksitosin uygulanan sıçanların daha erken boşaldığını tespit ettiler (Oti ve diğerleri, 2021). İshak ise erkek anorgazmisini hastanın anejakülasyon sorunun oksitosin uygulaması ile çözerek rehabilite ettiğini raporladı (Ishak ve diğerleri, 2008). Burri ve ark. ejakülasyon esnasında artan oksitosin düzeyinin paralel olarak sempatik sinir sistemini de aktive ettiğini tespit ettiler (Burri, 2008). Söz konusu ejakülasyon değişikliği sempatik sinir sisteminin aktive olması ile olabileceği gibi serotonin aracılı bir mekanizma da burada rol oynuyor olabilir. Zira de Jong ve ark. SSRI'ların serotonin reseptörü bulunan oksitosin nöronlarını desensitize ettiğini ve belki de bu yol üzerinden ejakülasyonu geciktirdiklerini bildirdiler (de Jong, 2007). Bir başka ilişkili olabilecek molekül de vazopressindir. Araştırmacılar cinsel uyarılma esnasında vazopressinin salgılandığını gösterdiler (Murphy ve diğerleri, 1987). Tıpkı yukarıda bahsedildiği üzere gebelerde vazopressinin oksitosini baskıladığı gibi cinsel ilişkinin başlangıcına kadar muhtemelen vazopressin ve opioid aracılı bir mekanizma oksitosini, dolayısıyla da ejakülasyonu baskılamaktadır. Ancak duhulün gerçekleşmesi ve genital uyarının başlaması ile (tıpkı kadınlarda vajino-servikal uyarıların sebep olduğu gibi) oksitosin salgılanmaya başlamakta ve terazi tersine dönmektedir. Artan oksitosin baskısı vazopressini yenmekte ve ejakülasyon tamamlanmaktadır.

SONUÇ

Toparlayacak olursak, güncel literatür artık oksitosinin sadece bir kadın hormonu olmadığını açıkça göstermektedir. Yapılan hayvan çalışmaları yeterli olgunluğa gelmiştir. Vücutta belki de en çok etkileşime giren molekül

olarak (Pedersen, 2004) oksitosin hakkında daha ileri çalışmalar yapılması gerektiğini bizlere anlatıyor görünüyor. Psikolojimizi, gelişimimizi, davranışsal özelliklerimizi ve cinsel yaşantımızı oksitosini anladıkça daha iyi anlayabileceğimiz kanaatindeyiz.

KAYNAKLAR

Anjum, S., Anuradha, A. Ve Krishna, A. (2018). A Possible Direct Action Of Oxytocin On Spermatogenesis And Steroidogenesis İn Pre-Pubertal Mouse. Andrologia, 50(4). Doi:10.1111/And.12958

Argiolas, A. (1999). Neuropeptides And Sexual Behaviour. Neuroscience And Biobehavioral Reviews, 23(8), 1127-1142.

Avanti, C., Hinrichs, W. L. J., Casini, A., Eissens, A. C., Dam, A. Van, Kedrov, A., … Permentier, H. P. (2013). The Formation Of Oxytocin Dimers İs Suppressed By The Zinc-Aspartate-Oxytocin Complex. Journal Of Pharmaceutical Sciences, 102(6), 1734-1741.

Bancroft, J. (2005). The Endocrinology Of Sexual Arousal. The Journal Of Endocrinology, 186(3), 411-427. Doi:10.1677/Joe.1.06233

Baribeau, D. A. Ve Anagnostou, E. (2015). Oxytocin And Vasopressin: Linking Pituitary Neuropeptides And Their Receptors To Social Neurocircuits. Frontiers İn Neuroscience, 9(Sep), 335.

Bicknell, R. J. Ve Leng, G. (1982). Endogenous Opiates Regulate Oxytocin But Not Vasopressin Secretion From The Neurohypophysis. Nature 1982 298:5870, 298(5870), 161-162. Doi:10.1038/298161a0

Bisagno, V. Ve Cadet, J. L. (2014). Stress, Gender, And Addiction: Potential Roles Of Crf, Oxytocin And Argininevasopressin. Behavioural Pharmacology, 25(5 0 6), 445. Doi:10.1097/Fbp.0000000000000049

Borrow, A. P. Ve Cameron, N. M. (2012). The Role Of Oxytocin İn Mating And Pregnancy. Hormones And Behavior, 61(3), 266-276.

Brandtzaeg, O. K., Johnsen, E., Roberg-Larsen, H., Seip, K. F., Maclean, E. L., Gesquiere, L. R., … Wilson, S. R. (2016). Proteomics Tools Reveal Startlingly High Amounts Of Oxytocin İn Plasma And Serum. Scientific Reports, 6, 31693. Doi:10.1038/Srep31693

Brown, C. H., Bains, J. S., Ludwig, M. Ve Stern, J. E. (2013). Physiological Regulation Of Magnocellular Neurosecretory Cell Activity: Integration Of İntrinsic, Local And Afferent Mechanisms. Journal Of Neuroendocrinology, 25(8), 678-710. Doi:10.1111/Jne.12051

Brozos, C. N., Pancarci, M. S., Valencia, J., Beindorff, N., Tsousis, G., Kiossis, E. Ve Bollwein, H. (2012). Effect Of Oxytocin İnfusion On Luteal Blood Flow And Progesterone Secretion İn Dairy Cattle. Journal Of Veterinary Science, 13(1), 67.

Burri, A., Heinrichs, M., Schedlowski, M. Ve Kruger, T. H. C. (2008). The Acute Effects Of İntranasal Oxytocin Administration On Endocrine And Sexual Function İn Males. Psychoneuroendocrinology, 33(5), 591-600. Doi:10.1016/J.Psyneuen.2008.01.014

Carter, C. S. (2014). Oxytocin Pathways And The Evolution Of Human Behavior. Https://Doi.Org/10.1146/Annurev-Psych-010213-115110, 65, 17-39. Doi:10.1146/Annurev-Psych-010213-115110

Chard, T., Boyd, N. R., Forsling, M. L., Mcneilly, A. S. Ve Landon, J. (1970). The Development Of A Radıoımmunoassay For Oxytocın: The Extractıon Of Oxytocın From Plasma, And Its Measurement Durıng Parturıtıon In Human And Goat Blood. Journal Of Endocrinology, 48(2), 223-234. Doi:10.1677/Joe.0.0480223

Chen, S. Ve Sato, S. (2017). Role Of Oxytocin İn İmproving The Welfare Of Farm Animals — A Review. Asian-Australasian Journal Of Animal Sciences, 30(4), 449. Doi:10.5713/Ajas.15.1058

Chibbar, R., Miller, F. D. Ve Mitchell, B. F. (1993). Synthesis Of Oxytocin İn Amnion, Chorion, And Decidua May İnfluence The Timing Of Human Parturition. The Journal Of Clinical İnvestigation, 91(1), 185-192.

Clarke, G., Wood, P., Merrick, L. Ve Lincoln, D. W. (1979). Opiate İnhibition Of Peptide Release From The Neurohumoral Terminals Of Hypothalamic Neurones. Nature 1979 282:5740, 282(5740), 746-748.

De Jong, T. R., Veening, J. G., Olivier, B. Ve Waldinger, M. D. (2007). Oxytocin İnvolvement İn Ssrı-İnduced Delayed Ejaculation: A Review Of Animal Studies. The Journal Of Sexual Medicine, 4(1), 14-28.

Ditzen, B., Nater, U. M., Schaer, M., Marca, L., Bodenmann, G., Ehlert, U. Ve Heinrichs, M. (2013). Sex-Specific Effects Of İntranasal Oxytocin On Autonomic Nervous System And Emotional Responses To Couple Conflict. Social Cognitive And Affective Neuroscience, 8(8), 897-902.

Duziński, K., Knecht, D. Ve Gajewczyk, P. (2013). Effect Of Oxytocin Treatment On The Reproductive Performance Of Sows After Artificial İnsemination With Liquid Semen. Turkish Journal Of Veterinary And Animal Sciences , 37(5), 575-581. Doi:10.3906/Vet-1211-35

El-Badry, D. A., Faten, ;, Gabr, I. Ve Shaker, M. H. (2013). The Effect Of Oxytocin, Prostaglandin F2α Or Gnrh Injection On Fresh And Frozen-Thawed Semen Characteristics Of Rams. Assiut Veterinary Medical Journal, 59(138), 214-229. Doi:10.21608/Avmj.2013.171879

Emiliano, A. B. F., Cruz, T., Pannoni, V. Ve Fudge, J. L. (2006). The Interface Of Oxytocin-Labeled Cells And Serotonin Transporter-Containing Fibers İn The Primate Hypothalamus: A Substrate For Ssrıs Therapeutic Effects? Neuropsychopharmacology 2007 32:5, 32(5), 977-988. Doi:10.1038/Sj.Npp.1301206

Gimpl, G. Ve Fahrenholz, F. (2001). The Oxytocin Receptor System: Structure, Function, And Regulation. Physiological Reviews, 81(2), 629-683.

Gopal Rao, V. V. N., Loffler, C., Battey, J. Ve Hansmann, I. (1992). The Human Gene For Oxytocin-Neurophysin I (Oxt) İs Physically Mapped To Chromosome 20p13 By İn Situ Hybridization. Cytogenetics And Cell Genetics, 61(4), 271-273. Doi:10.1159/000133420

Gordon, I., Martin, C., Feldman, R. Ve Leckman, J. F. (2011). Oxytocin And Social Motivation. Developmental Cognitive Neuroscience, 1(4), 471.

Habib, H. N., Al-Rishdy, K. A. Al-R. Ve Kassim, W. Y. (2020). Oxytocin: Functions And Activation. Multidisciplinary Reviews, 3(1), E2020004-E2020004.

Hartman, R. D., Rosella-Dampman, L. M., Emmert, S. E. Ve Summy-Long, J. Y. (1986). Inhibition Of Release Of Neurohypophysial Hormones By Endogenous Opioid Peptides İn Pregnant And Parturient Rats. Brain Research, 382(2), 352-359.

Helmer, H., Tretzmüller, U., Brunbauer, M., Kaider, A., Husslein, P. Ve Knöfler, M. (2002). Production Of Oxytocin Receptor And Cytokines İn Primary Uterine Smooth Muscle Cells Cultivated Under İnflammatory Conditions. Journal Of The Society For Gynecologic Investigation, 9(1), 15-21. Doi:10.1016/S1071-5576(01)00142-3

Ishak, W. W., Berman, D. S. Ve Peters, A. (2008). Male Anorgasmia Treated With Oxytocin. The Journal Of Sexual Medicine, 5(4), 1022-1024.

Janković, S. M., Varjačić, M. Ve Protić, B. (2001). Relaxant Effect Of Oxytocin On Isolated Human Oviduct. Crotian Medical Journal, 42(5), 511-516.

Jarrett, T. M., Mcmurray, M. S., Walker, C. H. Ve Johns, J. M. (2006). Cocaine Treatment Alters Oxytocin Receptor Binding But Not Mrna Production İn Postpartum Rat Dams. Neuropeptides, 40(3), 161.

Kawamata, M., Yoshida, M., Sugimoto, Y., Kimura, T., Tonomura, Y., Takayanagi, Y., … Nishimori, K. (2008). Infusion Of Oxytocin İnduces Successful Delivery İn Prostanoid Fp-Receptor-Deficient Mice. Molecular And Cellular Endocrinology, 283(1-2), 32-37.

Kendrick, K. M. (2000). Oxytocin, Motherhood And Bonding. Experimental Physiology, 85(S1), 111s-124s.

Khanjani, S., Terzidou, V., Lee, Y. S., Thornton, S., Johnson, M. R. Ve Bennett, P. R. (2011). Synergistic Regulation Of Human Oxytocin Receptor Promoter By Ccaat/ Enhancer-Binding Protein And Rela. Biology Of Reproduction, 85(5), 1083-1088.

Kimura, T., Ogita, K., Kumasawa, K. İchi, Tomimatsu, T. Ve Tsutsui, T. (2013). Molecular Analysis Of Parturition Via Oxytocin Receptor

Expression. Taiwanese Journal Of Obstetrics And Gynecology, 52(2), 165-170.

Seifi-Jamadi, A., Masoudi, R., Hosseinzadeh Aski, A. R., Kohram, H., Sharafi, M., Moein Aledavoud, S. D. M. Ve Sadeghipanah, H. (2017). Effects Of Estradiol And Oxytocin İnjection On The Efficiency Of Artificial İnsemination İn Iranian Zel Ewes During The Breeding Season. Archives Of Razi Institute, 72(1), 33-41.

Kresge, N., Simoni, R. D. Ve Hill, R. L. (2004). A Trail Of Research İn Sulfur Chemistry And Metabolism: The Work Of Vincent Du Vigneaud. Journal Of Biological Chemistry, 279(51), 112-115.

Kupfermann, I. (1991). Hypothalamus And Limbic System: Peptidergic Neurons, Homeostasis, And Emotional Behavior. E. Kandel, J. Schwartz Ve T. Jessell (Ed.), Principles Of Neural Science İçinde (3. Bs., Ss. 735-760). Norwalk: Appleton & Lange.

Lefevre, A., Mottolese, R., Dirheimer, M., Mottolese, C., Duhamel, J. R. Ve Sirigu, A. (2017). A Comparison Of Methods To Measure Central And Peripheral Oxytocin Concentrations İn Human And Non-Human Primates. Scientific Reports, 7(1), 17222.

Leng, G., Mansfield, S., Bicknell, R. J., Dean, A. D., Ingram, C. D., Marsh, M. I., … Dyer, R. G. (1985). Central Opioids: A Possible Role İn Parturition? The Journal Of Endocrinology, 106(2), 219-224.

Liu, D., Han, X., Liu, X., Cheng, M., He, M., Rainer, G., … Zhang, X. (2019). Measurement Of Ultra-Trace Level Of İntact Oxytocin İn Plasma Using Salle Combined With Nano-Lc–Ms. Journal Of Pharmaceutical And Biomedical Analysis, 173, 62-67.

Liu, Q., Xie, W., Xiao, Y., Gao, F., Gao, Q., Zhang, H., … Weng, Q. (2019). Seasonal Expressions Of Oxytocin And Oxytocin Receptor İn Epididymis Of The Male Muskrat (Ondatra Zibethicus). Theriogenology, 124, 24-31.

Liu, Y. Ve Wang, Z. X. (2003). Nucleus Accumbens Oxytocin And Dopamine İnteract To Regulate Pair Bond Formation İn Female Prairie Voles. Neuroscience, 121(3), 537-544.

Maclean, E. L., Gesquiere, L. R., Gee, N. R., Levy, K., Martin, W. L. Ve Carter, C. S. (2017). Effects Of Affiliative Human-Animal İnteraction On Dog Salivary And Plasma Oxytocin And Vasopressin. Frontiers İn Psychology, 8(Sep), 1606. Doi:10.3389/Fpsyg.2017.01606

Martin, W. L. Ve Carter, C. S. (2013). Oxytocin And Vasopressin Are Sequestered İn Plasma. World Congress Of Neurohypophyseal Hormones İçinde. Bristol, England. Https://Scholar.Google.Com/Scholar_Lookup?Title=Oxytocin%20and%20vasopressin%20are%20sequestered%20in%20plasma&Author=W.%20martin&Publication_Year=2013 Adresinden Erişildi.

Moberg, Kerstin Uvnas. (2003). The Oxytocin Factor. Da Capo Press.

Moberg, Kerstin Uvnäs. (2019). Why Oxytocin Matters (1. Bs.). Pinter & Martin.

Morin, V., Del Castillo, J. R. E., Authier, S., Ybarra, N., Otis, C., Gauvin, Ominique, … Troncy, É. (2008). Evidence For Non-Linear Pharmacokinetics Of Oxytocin İn Anesthetized Rat. Journal Of Pharmacy And Pharmaceutical Sciences, 11(4), 12-24. Doi:10.18433/J3pk5x

Mottolese, R., Redouťe, J., Costes, N., Le Bars, D. Ve Sirigu, A. (2014). Switching Brain Serotonin With Oxytocin. Proceedings Of The National Academy Of Sciences Of The United States Of America, 111(23), 8637-8642.

Murphy, M. R., Seckl, J. R., Burton, S., Checkley, S. A. Ve Lightman, S. L. (1987). Changes İn Oxytocin And Vasopressin Secretion During Sexual Activity İn Men. The Journal Of Clinical Endocrinology And Metabolism, 65(4), 738-741. Doi:10.1210/Jcem-65-4-738

Oti, T., Sakamoto, T. Ve Sakamoto, H. (2021). Systemic Effects Of Oxytocin On Male Sexual Activity Via The Spinal Ejaculation Generator İn Rats. Communicative & Integrative Biology, 14(1), 55-60.

Pedersen, C. A. (2004). Unleashing The “Love” Hormone. Nature Medicine 2004 10:2, 10(2), 122-122. Doi:10.1038/Nm0204-122

Preckel, K., Scheele, D., Eckstein, M., Maier, W. Ve Hurlemann, R. (2015). The İnfluence Of Oxytocin On Volitional And Emotional Ambivalence. Social Cognitive And Affective Neuroscience, 10(7), 987.

Rauk, P. N. Ve Friebe-Hoffmann, U. (2000). Interleukin-1 Beta Down-Regulates The Oxytocin Receptor İn Cultured Uterine Smooth Muscle Cells. American Journal Of Reproductive İmmunology (New York, N.Y. : 1989), 43(2), 85-91.

Rauk, P. N., Friebe-Hoffmann, U., Winebrenner, L. D. Ve Chiao, J. P. (2001). Interleukin-6 Up-Regulates The Oxytocin Receptor İn Cultured Uterine Smooth Muscle Cells. American Journal Of Reproductive İmmunology (New York, N.Y. : 1989), 45(3), 148-153.

Renthal, N. E., Chen, C. C., Williams, K. C., Gerard, R. D., Prange-Kiel, J. Ve Mendelson, C. R. (2010). Mir-200 Family And Targets, Zeb1 And Zeb2, Modulate Uterine Quiescence And Contractility During Pregnancy And Labor. Proceedings Of The National Academy Of Sciences Of The United States Of America, 107(48), 20828-20833.

Roshangar, L., Soleimani Rad, J., Nikpoo, P. Ve Sayyah Melli, M. (2009). Effect Of Oxytocin İnjection On Folliculogenesis, Ovulation And Endometrial Growth İn Mice. International Journal Of Reproductive Biomedicine, 7(2), 91-95.

Rubin, L. H., Carter, C. S., Drogos, L., Pournajafi-Nazarloo, H., Sweeney, J. A. Ve Maki, P. M. (2010). Peripheral Oxytocin İs Associated With Reduced Symptom Severity İn Schizophrenia. Schizophrenia Research, 124(1-3), 13-21. Doi:10.1016/J.Schres.2010.09.014

Rydén, G. Ve Sjöholm, I. (1969). Half-Lıfe Of Oxytocın In Blood Of Pregnant And Non-Pregnant Women. Acta Endocrinologica, 61(3), 425-431. Doi:10.1530/Acta.0.0610425

Scheele, D., Plota, J., Stoffel-Wagner, B., Maier, W. Ve Hurlemann, R. (2016). Hormonal Contraceptives Suppress Oxytocin-İnduced Brain Reward Responses To The Partner's Face. Social Cognitive And Affective Neuroscience, 11(5), 767-774. Doi:10.1093/Scan/Nsv157

Scheele, D., Striepens, N., Güntürkün, O., Deutschländer, S., Maier, W., Kendrick, K. M. Ve Hurlemann, R. (2012). Oxytocin Modulates Social Distance Between Males And Females. Journal Of Neuroscience, 32(46), 16074-16079. Doi:10.1523/Jneuroscı.2755-12.2012

Scheele, D., Wille, A., Kendrick, K. M., Stoffel-Wagner, B., Becker, B., Güntürkün, O., … Hurlemann, R. (2013). Oxytocin Enhances Brain Reward System Responses İn Men Viewing The Face Of Their Female Partner. Proceedings Of The National Academy Of Sciences Of The United States Of America, 110(50), 20308-20313. Doi:10.1073/Pnas.1314190110/Suppl_Fıle/Pnas.201314190sı.Pdf

Shamay-Tsoory, S. G., Fischer, M., Dvash, J., Harari, H., Perach-Bloom, N. Ve Levkovitz, Y. (2009). Intranasal Administration Of Oxytocin İncreases Envy And Schadenfreude (Gloating). Biological Psychiatry, 66(9), 864-870. Doi:10.1016/J.Bıopsych.2009.06.009

Striepens, N., Matusch, A., Kendrick, K. M., Mihov, Y., Elmenhorst, D., Becker, B., … Bauer, A. (2014). Oxytocin Enhances Attractiveness Of Unfamiliar Female Faces İndependent Of The Dopamine Reward System. Psychoneuroendocrinology, 39(1), 74-87.

Studdard, P. W., Stein, J. L. Ve Cosentino, M. J. (2002). The Effects Of Oxytocin And Arginine Vasopressin İn Vitro On Epididymal Contractility İn The Rat. International Journal Of Andrology, 25(2), 65-71.

Tabak, J., Gonzalez-Iglesias, A. E., Toporikova, N., Bertram, R. Ve Freeman, M. E. (2010). Variations İn The Response Of Pituitary Lactotrophs To Oxytocin During The Rat Estrous Cycle. Endocrinology, 151(4), 1806.

Thackare, H., Nicholson, H. D. Ve Whittington, K. (2006). Oxytocin--İts Role İn Male Reproduction And New Potential Therapeutic Uses. Human Reproduction Update, 12(4), 437-448.

Tsujimoto, M. Ve Hattori, A. (2005). The Oxytocinase Subfamily Of M1 Aminopeptidases. Biochimica Et Biophysica Acta, 1751(1), 9-18.

Whitnall, M. H., Gainer, H., Cox, B. M. Ve Molineaux, C. J. (1983). Dynorphin-A-(1-8) İs Contained Within Vasopressin Neurosecretory Vesicles İn Rat Pituitary. Science (New York, N.Y.), 222(4628), 1137-1139.

Whittington, K., Assinder, S. J., Parkinson, T., Lapwood, K. R. Ve Nicholson, H. D. (2001). Function And Localization Of Oxytocin Receptors İn The Reproductive Tissue Of Rams. Reproduction (Cambridge, England), 122(2), 317-325.

Xu, X., Yao, S., Xu, L., Geng, Y., Zhao, W., Ma, X., … Kendrick, K. M. (2017). Oxytocin Biases Men But Not Women To Restore Social Connections With İndividuals Who Socially Exclude Them. Scientific Reports 2017 7:1, 7(1), 1-10.

Yamamoto, Y., Liang, M., Munesue, S., Deguchi, K., Harashima, A., Furuhara, K., … Higashida, H. (2019). Vascular Rage Transports Oxytocin İnto The Brain To Elicit İts Maternal Bonding Behaviour İn Mice. Communications Biology, 2(1), 76.

Yao, S., Zhao, W., Cheng, R., Geng, Y., Luo, L. Ve Kendrick, K. M. (2014). Oxytocin Makes Females, But Not Males, Less Forgiving Following Betrayal Of Trust. International Journal Of Neuropsychopharmacology, 17(11), 1785-1792.

Yayou, K. I., Ito, S., Kasuya, E., Sutoh, M., Ohkura, S. Ve Okamura, H. (2008). Intracerebroventricularly Administered Oxytocin Attenuated Cortisol Secretion, But Not Behavioral Responses, During Isolation İn Holstein Steers. Journal Of Veterinary Medical Science, 70(7), 665-671.

Yoshida, M., Takayanagi, Y., Inoue, K., Kimura, T., Young, L. J., Onaka, T. Ve Nishimori, K. (2009). Evidence That Oxytocin Exerts Anxiolytic Effects Via Oxytocin Receptor Expressed İn Serotonergic Neurons İn Mice. Journal Of Neuroscience, 29(7), 2259-2271.

Zheng, X. Ve Kendrick, K. M. (2021). Neural And Molecular Contributions To Pathological Jealousy And A Potential Therapeutic Role For Intranasal Oxytocin. Frontiers İn Pharmacology, 12, 652473.

GEBELİKTE ANTİFOSFOLİPİD SENDROMU VE YÖNETİMİ

Selma ERMİN

- Kurum Bilgisi: Kastamonu Üniversitesi:Kadın Hastalıkları ve Doğum, Tıp Fakültesi, Üniversite, Kastamonu/TÜRKİYE
- ORCID: 0000-0002-4025-7578
- Mail: 0000-0002-4025-7578

Antifosfolipid sendromu

Antifosfolipid sendromu (APS), zaman içinde devam eden antifosfolipid antikorlarının (aPL) varlığında venöz veya arteriyel tromboz ve/veya gebelik morbiditesi ile karakterize sistemik bir otoimmün hastalıktır.

Antifosfolipid sendromu (APS) primer bir durum olarak ortaya çıkabileceği gibi sistemik lupus eritematozus (SLE) veya çeşitli otoimmün ve konnektif doku hastalıklarında, malignensilere sekonder olarak da görülmektedir (Conley ,1952; Levine ,2002)

Antifosfolipid sendromu ve klinik türleri

Antifosfolipid sendromu (APS) klinik belirtilerin türüne göre sınıflandırılabilir: Trombotik ve obstetrik. Bazı vakalarda her ikisi de mevcut olabilir. Katastrofik APS'de (CAPS), hayatı tehdit eden çoklu organ tutulumu mevcuttur.

Trombotik Antifosfolipid sendromu APS: Venöz veya arteriyel tromboz ve aPL için kalıcı laboratuvar kriterlerine dayalı olarak APS tanısı konan hastaları tanımlamak için kullanılır.

Obstetrik Antifosfolipid sendromu APS: APS tanımlayıcı gebelik morbiditesi (10 haftalık gebelikten sonra fetal ölüm, şiddetli preeklampsi veya plasental yetmezlik nedeniyle erken doğum veya [10 haftalık gebelikten önce] çoklu embriyonik kayıplar dahil) ve aPL için kalıcı laboratuvar kriterleri temelinde APS tanısı konan hastaları tanımlamak için kullanılır.

Hem APS tanımlayıcı gebelik morbiditesi hem de tromboembolik komplikasyonları olan bireyler hem trombotik hem de obstetrik APS'ye sahip olarak adlandırılır.

Katastrofik antifosfolipid sendromu (CAPS) aynı anda veya kısa bir süre içinde gelişen birden fazla organı etkileyen hem makrovasküler hem de mikrovasküler olmak üzere trombotik komplikasyonlarla karakterize, nadir görülen, yaşamı tehdit eden bir Antifosfolipid sendromu (APS) şeklidir.

Antifosfolipid sendromu (APS) özetle venöz veya arter tromboz ve/veya gebelik kaybı ile karakterize edilen antifosfolipit antikorların devamlı ekspresyonu varlığında gerçekleşen sistemik otoimmun hastalıktır. En önemli antifosfolipid antikor türleri şunlardır: lupus antikoagulant (LA), antikardiolipin antikorları (aCL), ve anti-beta-2-glikoprotein 1 antikorlar (aB2GP1).

Gebelik sırasında APS tedavisi tromboz sıklığını azaltır ve muhtemelen olumsuz bir gebelik sonucunun riskini azaltır.

Olumsuz Gebelik Sonuçları Tanımı

Antifosfolipid Sendromu hem klinik hem de laboratuvar bulgularının bulunmasıyla karakterize bir hastalıktır. 2023 yılında American College of Rheumatology (ACR)/European Alliance of Associations for Rheumatologie (EULAR) araştırma çalışmalarında kullanılacak yeni APS sınıflandırma kriterlerini yayınladı (tablo 1) (Barbhaiya ,2023). Yeni sınıflandırma sistemi, 2006 Sapporo sınıflandırması sisteminden (99 vs. 86%) daha yüksek spesifikliğe sahip fakat daha düşük hassasiyete sahiptir.

Gebelik hastalığı tanımlarında yapılan değişiklikler, gebelik yaşı ve plasenta yetmezliği için daha açık kriterler içeriyor.

Tablo 1: 2023 American College of Rheumatology (ACR)/European Alliance of Associations for Rheumatologie (EULAR) klavuzu Antifosfolipid sendromu Domain 4 (Obstetri) kriterleri

Domain 4 (Obstetri)
Preembriyonik veya embriyonik kayıp: 10 hafta 0 gün gebelik öncesi açıklanamayan gebelik kaybı.
Fetal ölüm: 10 hafta 0 gün ile 15 hafta 6 gün arası gebelik kaybı (erken fetal ölüm), veya 16 hafta 0 gün ile 34 hafta 0 gün arası gebelik kaybı. NOT: Detaylı bir fetal morfoloji veya genetik inceleme yapılmadıysa veya mevcut değilse, mevcut tıbbi kayıtların dikkatli bir şekilde incelenmesi ve tıbbi geçmişe dayalı makul klinik yargı kullanılmalıdır.
Ağır preeklampsi: Sistolik kan basıncı ≥140 mmHg veya diyastolik kan basıncı ≥90 mmHg'nin gebeliğin 20. haftasından sonra en az 4 saat arayla 2 kez ölçülmesi ve daha önce normotansif veya hipertansif (kronik¶) bir hastada yeni başlangıçlı 1 veya daha fazlası arasında proteinüri ≥0.3 mg/mg (30 mg/mmol) random idrar örneğinde veya b) kantitatif bir ölçüm mevcut değilse, dipstick protein ≥2+ ve bir veya daha fazlası şu "ağır özelliklerden" birinin ortaya çıkması gerekmektedir: • Ağır kan basıncı yükselmesi: Hasta yatak istirahatinde iken (ağır hipertansiyon onaylandıktan sonra antihpertansif tedavi başlatılabilir, bu durumda ağır kan basıncı yükselmesi kriterleri 4 saat beklemeksizin karşılanabilir). • Merkezi sinir sistemi disfonksiyonu: İlaçlara yanıt vermeyen ve alternatif bir tanı ile uyumlu olmayan yeni başlangıçlı baş ağrısı. • Görme bozuklukları.

- Pulmoner ödem.
- Bozulmuş karaciğer fonksiyonu: Karaciğer enzimlerinin normal üst sınırlarının iki katından fazla yüksek olduğu veya alternatif bir tanı ile uyumlu olmayan şiddetli persistan sağ üst kadran veya epigastrik ağrı.
- Böbrek disfonksiyonu: Serum kreatinin konsantrasyonunun >1.1 mg/dL veya başka bir böbrek hastalığı olmaksızın serum kreatinin konsantrasyonunun iki katına çıkması.
- Trombositopeni: Trombosit sayısı <100 × 109/L.

Şiddetli özelliklerle plasental yetmezlik: Gestasyonel yaşı için tahmini fetal ağırlığı veya postnatal doğum ağırlığı, fetal neonatal sendromları veya büyüme kısıtlaması ile ilişkilendirilmeyen genetik durumlar olmaksızın gestasyonel yaş için 10. persentilin altında olan biyometri ile tanımlanan intrauterin fetal büyüme kısıtlaması ve bir veya daha fazlası arasında şu "şiddetli özelliklerden" biri bulunması gerekmektedir:

- Fetal hipoksemiyi düşündüren anormal veya güven vermeyen fetal izleme testi sonuçları, örneğin, reaktif olmayan non-stres testi.
- Fetal hipoksemiyi düşündüren Doppler akım hızı ölçümlerindeki anormal dalga formu analizi, örneğin, umblikal arterdeki diyastolik akımın yokluğu.
- Gestasyonel yaş için tahmini fetal veya postnatal doğum ağırlığının <3. persentil olduğunu düşündüren şiddetli intrauterin fetal büyüme kısıtlaması.
- Oligohidramnios, örneğin, amniyotik sıvı indeksi ≤5 cm veya en derin dikey cep <2 cm.
- Plasental tromboz/infarksi, uterus spiral arterlerinin yetersiz remodellemesi (decidual vaskülopatisi), azalmış vasküler membranlar, artmış senkityal düğümler veya deciduanın iltihabı gibi plasental histolojisinde maternal vasküler malperfuzyon. NOT: Plasental histolojisinde maternal vasküler malperfuzyon, aPL-negatif hastaların intrauterin büyüme kısıtlaması ve/veya preeklampsi plasentalarında ve hatta normal gebeliklerde tespit edilebilir; bu nedenle, bu bulgular APS için özgül değildir.

Obstetrik kriterler- "Obstetrik APS" bazen aşağıdakilerin tümüne sahip hastaları tanımlamak için kullanılan bir terimdir:

●Gebelik morbiditesi (tablo 2)

●Gebelik morbiditesinden sonraki üç yıl içinde pozitif antifosfolipid antikor (aPL) testi (lupus antikoagülan testi veya orta-yüksek titrelerde antikardiolipin veya anti-β2-glikoprotein-I antikorları [IgG veya IgM])

●Diğer dört APS alanından (makrovasküler, mikrovasküler, kalp kapağı, hematolojik) birine atfedilemeyen bulgular

Obstetrik APS'yi teşhis etmek için kullanılan kriterlerde çeşitli sınırlamalar vardır. Kriterlerde belirtilen olumsuz gebelik sonuçları tüm gebeliklerde nispeten yaygındır. Ayrıca, bu sonuçlar ile aPL antikorları arasındaki ilişki kanıtlanmamıştır; çünkü çalışmalar sıklıkla farklı aPL antikorlarını ölçmüş, pozitif sonuçlar için farklı eşik değerleri kullanmış, çoğu zaman doğrulayıcı testler eksik kalmış ve hasta ve kontrol seçiminde taraflı davranılmıştır (de Jesús GR,2020).

Tablo 2: Antifosfolipid ile ilişkili Gebelik morbidite kriterleri

≥10 hafta 0 gün'den önceki üçten fazla ardışık, aksi türlü açıklanamayan* prefetal ölüm ve/veya erken fetal ölümler (10 hafta 0 gün ile 15 hafta 6 gün arası)
veya
Tek başına ≥16 hafta 0 gün ile 34 hafta 0 gün arası fetal ölüm (yani, şiddetli özellikler taşıyan preklampsi veya şiddetli özellikler taşıyan plasental yetmezlik olmadan)
veya
Preeklampsiye ait şiddetli özellikler (<34 hafta 0 gün) ile birlikte veya bu olmadan fetal ölüm
veya
Plasental yetmezlikle ilgili şiddetli özellikler (<34 hafta 0 gün) ile birlikte veya bu olmadan fetal ölüm
*Plasental yetmezlikle ilgili şiddetli özellikler, fetal/yenidoğan büyüme kısıtlaması (gestasyonel yaş için tahmini fetal ağırlık <10. persentil veya postnatal doğum ağırlığı <10. persentil) ve büyüme kısıtlaması ile ilişkilendirilen fetal-yenidoğan sendromları veya genetik durumların olmaması durumunda ve aşağıdaki şiddetli özelliklerden en az birinin varlığında tanımlanır: Fetal hipoksemi belirtilerini düşündüren anormal veya tatmin edici olmayan fetal izleme test(ler)i (örneğin, reaktif olmayan nonstres testi, düşük biyofiziksel profil skoru [10 üzerinden 0 ila 4]) Fetal hipoksemi belirtilerini düşündüren anormal Doppler vasküler akım ölçümü (örneğin, umbilikal arterde end-diastolik akımın yokluğu veya ters akım) Şiddetli fetal/yenidoğan büyüme kısıtlaması (örneğin, tahmini fetal veya postnatal doğum ağırlığı gestasyonel yaş için <3. persentil) Oligohidramnios (örneğin, amniyotik sıvı indeksi ≤5 cm, en derin dikey cep <2 cm) Plasental histolojide maternal vasküler bozukluğu gösteren durumlar (örneğin, plasental tromboz/infarkt, uterin spiral arterlerin yetersiz remodelasyonu [dekoratif vaskülopati], azalmış vaskülosinkitial membranlar, artmış sinüsit düğümleri veya dekoratif inflamasyon

Olumsuz obstetrik sonuç riskinin daha yüksek olmasıyla ilişkili faktörler

●Lupus antikoagülanı – Prospektif çalışmalarda LA, APS'li hastalarda kötü gebelik sonuçlarının ana belirleyicisi gibi görünmektedir (Erton,2022).

●Üçlü pozitiflik – Üçlü pozitiflik (LA, aCL ve aB2GP1 için pozitif testler) aynı zamanda kötü bir prognostik faktör gibi görünmektedir (Saccone,2017).

Antifosfolipid sendromunda gebelik morbiditesinin patogenezi tam olarak anlaşılamamıştır ancak aPL'lerin endometriyumda blastokist implantasyonu dahil olmak üzere çeşitli hücresel süreçleri etkilediği görülmektedir; ardından gelen trofoblast çoğalması, göçü ve farklılaşması; kompleman aktivasyonu ve uterus vaskülopatisi; ve sonuçta fetal büyümeyi bozan antianjiyogenik ve protrombotik aktivasyon meydana gelir (Negrini,2017).

Gebelikte Antifosfolipid sendromu yönetimi

- Antifosfolipid sendromu ve tromboz öyküsü olan, gebelik morbiditesi olan veya olmayan gebede:

APL için laboratuvar kriterlerine ve arteriyel veya venöz tromboz öyküsüne göre APS tanısı alan hamile olmayan hastalar, tekrarlayan tromboz açısından yüksek risk altındadır ve genellikle ömür boyu sürebilecek belirsiz bir süre için varfarin ve muhtemelen düşük dozda aspirin ile tedavi edilmektedir. Bu hastaların hamilelik sırasında tedavisi için, antikoagülasyon için düşük moleküler ağırlıklı heparinin (LMWH) kullanılmasını öneren Amerikan Romatoloji Koleji (ACR) ve Avrupa Romatoloji Dernekleri Birliği (EULAR) tarafından önerilen terapötik dozda LMWH'yi (tablo 3) uyguluyoruz (Tektonidou ,2019; Sammaritano).

APS, Amerika Birleşik Devletleri Önleyici Hizmetler Görev Gücü ve Amerikan Doğum Uzmanları ve Jinekologlar Koleji'nin bu tedaviyi azaltmak için kullanmak için yeterli olduğunu düşündüğü risk kriterlerinden biri olduğundan, düşük dozda aspirin uyguluyoruz. Düşük dozda aspirin ayrıca arteriyel tromboz ve gebelik kaybı riskini de azaltabilir.Düşük dozda aspirin mümkünse gebelikten önce;aksi taktirde gebeliği öğrenir öğrenmez başlarız.

Amerika Birleşik Devletleri'nde mevcut en düşük aspirin dozları 81 ve 325 mg'lık tabletlerdir; bu nedenle düşük doz aspirin genellikle hamilelik sırasında günde bir veya iki adet 81 mg'lık tablet olarak reçete edilir.

- Antifosfolipid sendromunu tanımlayan gebelik morbiditesini olup tromboz olmayan hastalarda:

Erken veya geç kaybı olan hastalarda intrauterin gebeliğin doğrulanması üzerine profilaktik dozda LMWH ve Düşük doz aspirin (mümkünse gebelikten önce; aksi taktirde gebeliği öğrenir öğrenmez) başlarız(Committee on Practice Bulletins,2012). Canlı doğum yapan hastalarda bile erken doğum, preeklampsi ve fetal büyüme kısıtlılığı gibi gebelik komplikasyonları riskinde artış vardır.

- Şiddetli preeklampsi veya ciddi plasental yetmezliği olan gebelerde:

Antifosfolipid antikorları ve ağır preeklampsiye veya 34. gebelik haftasından önce ciddi özelliklere sahip plasental yetmezliğe ilişkin laboratuvar kriterlerine dayanan Antifosfolipid hastaların çoğu için (tablo 2),düşük doz aspirin tedavisini öneriyoruz (Committee on Practice Bulletins,2012).Her ne kadar bazı klinisyenler düşük doz aspirin yanı sıra LMWH'yi de reçete etseler de, gebeliğin hipertansif bozukluklarında anlamlı bir azalma gösterilemediğinden mevcut kanıtlar bu yaklaşımı desteklememektedir(van Hoorn ,2019)

Gebelikte antikoagülan ve aspirin rejimleri

●Antikoagülasyon: Hamilelik sırasında kullanılmak üzere antikoagülasyon rejimlerini seçerken, fraksiyone olmayan heparine LMWH'yi tercih ediyoruz ve oral antikoagülanlardan (örneğin, teratojenik olan varfarin) ve faktör Xa inhibitörlerinden (örneğin, fondaparinuks) kaçınıyoruz. Rivaroksaban, dabigatran eteksilat ve apixaban gibi doğrudan oral antikoagülanlar APS'de etkisiz olabilir ve plasentayı geçtikleri ve güvenlik verileri bulunmadığı için kullanılmamalıdırlar(Pengo,2018;Dufrost .2018).İntrauterine gebeliğin doğrulanması üzerine antikoagülasyona başlıyoruz. Doz (profilaktik ve terapötik), yukarıda açıklandığı gibi antikoagülasyon endikasyonuna (tablo 3) bağlıdır.

Gebelikte nadiren ortaya çıkan heparine bağlı trombositopeni (HIT) nedeniyle heparin kontrendike ise, danaparoid veya fondaparinuks makul seçeneklerdir(Chaudhary,2015)

●Düşük doz aspirin (Amerika Birleşik Devletleri'nde günde bir veya iki adet 81 mg'lık tablet) mümkünse hamilelikten önce, aksi takdirde hamilelik öğrenir öğrenmez. Her ne kadar preeklampsi gelişme riski yüksek olan hastalarda düşük doz aspirin genellikle 12 ila 16. haftalarda başlasa

da,Antifosfolipid sendromunun aynı zamanda gebelik kaybı riskinin artmasıyla da ilişkili olması nedeniyle APS'li hastalarda düşük doz aspirine daha erken başlıyoruz.

Tablo 3: Gebelikte antikoagülan ve aspirin rejimleri

	Antepartum	**Postpartum**
Daha önce arteriyel veya venöz trombozu olan, APS'yi tanımlayan gebelik morbiditesi ile veya olmadan APS olanlar.	Tedavi dozu düşük molekül ağırlıklı heparin (LMWH) ve düşük doz asetilsalisilik asit (ASA)	Belirsiz bir süre boyunca varfarin.
Laboratuvar kriterlerine dayalı olarak aPL ve APS tanımlayıcı gebelik morbiditesi, ≥1 fetal kayıpları ≥10 gebelik haftası veya <10 gebelik haftalarında ≥3 açıklanamayan ardışık spontan gebelik kayıpları ve arteriyel veya venöz tromboz öyküsü OLMADAN APS	Proflaktik dozda düşük molekül ağırlıklı heparin (LMWH) ve düşük doz asetilsalisilik asit (ASA)	Doğum şeklinden bağımsız olarak altı hafta boyunca önleyici dozda düşük molekül ağırlıklı heparin (LMWH) ve düşük doz asetilsalisilik asit (ASA).
Laboratuvar kriterlerine dayalı olarak aPL ve APS tanımlayıcı gebelik morbiditesi, 34 gebelik haftası öncesinde, ağır preeklampsi, eklampsi veya plasental yetmezlikle uyumlu diğer bulgular nedeniyle morfolojik olarak normal bir bebekle yapılan ≥1 prematüre doğumlar ve arteriyel veya venöz tromboz öyküsü OLMADAN APS.	Çoğu vakada: Düşük dozda asetilsalisilik asit (ASA) ***** ASA başarısız olduğunda veya plasental incelemede yaygın deciduadan enflamasyon ve vaskülopati ve/veya tromboz gösterildiğinde, önleyici dozda düşük molekül ağırlıklı heparin (LMWH) ile düşük dozda asetilsalisilik asit (ASA) kullanılabilir	Vajinal doğum: Hastanede bulunurken aralıklı pnömatik basınç uygulaması ve düşük dozda asetilsalisilik asit (ASA). Altı hafta boyunca basınçlı kompresyon çorapları ve düşük doz ASA. Sezaryen doğum: Altı hafta boyunca önleyici dozda düşük molekül ağırlıklı heparin (LMWH) ve düşük dozda asetilsalisilik asit (ASA) ***** Doğum yolundan bağımsız olarak altı hafta boyunca önleyici dozda düşük molekül ağırlıklı heparin (LMWH) ve düşük doz asetilsalisilik asit (ASA).
APS için laboratuvar kriterleri mevcut ancak APS'yi tanımlayan klinik kriterler yoktur (yani venöz veya arteriyel tromboz öyküsü yoktur ve APS tanımlayıcı obstetrik morbidite öyküsü yoktur).	Düşük doz asetilsalisilik asit (ASA)	Vajinal doğum: Hastanede bulunurken aralıklı pnömatik basınç uygulaması ve düşük doz asetilsalisilik asit (ASA). Altı hafta boyunca basınçlı kompresyon çorapları ve düşük doz ASA. Sezaryen doğum: Altı hafta boyunca önleyici dozda düşük molekül ağırlıklı heparin (LMWH) ve düşük doz ASA

Terapotik LMWH örnekleri (ağırlığa göre ayarlanmış, tam tedavi dozu olarak da adlandırılır): enoksaparin 12 saatte bir 1 mg/kg, dalteparin günde bir kez

200 ünite/kg, tinzaparin günde bir kez 175 ünite/kg, dalteparin 12 saatte bir 100 ünite/kg.

Profilaktik LMWH örnekleri: enoksaparin 40 mg SC günde bir kez, dalteparin 5000 ünite SC günde bir kez, tinzaparin 4500 ünite SC günde bir kez. Bu dozlar vücut ağırlığının aşırı uçlarında değiştirilebilir olabilir 2024 UpToDate,

Antenatal maternal ve fetal takip

Anne ve fetal izleme için önerilere dayanak oluşturacak yüksek kaliteli veriler yoktur. Komplikasyon riskinin yüksek olduğu tüm gebeliklerde olduğu gibi, APS'de doğum öncesi bakımın sıklığı ve içeriği, preeklampsi gibi anne veya gebelik komplikasyonları durumunda zamanında müdahaleye izin verecek şekilde uyarlanmıştır. ACR Üreme Sağlığı Kılavuzları aşağıdaki önerilerle uyumludur ve bunları destekleyecek veriler sağlar :

●Başlangıç aPL düzeylerinin değerlendirilmesi (lupus antikoagülanı, antikardiyolipin antikorları [IgG ve IgM], anti-beta-2-glikoprotein 1 antikorları), trombosit sayımı, serum kreatinin konsantrasyonu, idrar protein-kreatinin oranı, serum alanin aminotransferaz (ALT) ve aspartat aminotransferaz (AST) ve kompleman (C3 ve C4 seviyeleri), trombotik veya obstetrik APS'nin yeni veya devam eden klinik belirtileri veya hamileliğin ilerleyen dönemlerindeki diğer komplikasyonlar durumunda karşılaştırma için.

●Hem anti-Ro/SSA hem de anti-La/SSB antikorlarının taranması. Bazı hastalarda, özellikle Sjögren hastalığına (SjD) sahip olanlar, protein antijenlerine özgü anti-Ro/SSA ve anti-La/SSB antikorlarına sahiptir: anti-Ro 52 ve 60, anti-La 48 veya bu antikorların bir kombinasyonu. Spesifik antikor, sonuç açısından antikor sayısından ve titresinden daha az önemlidir: bir antikor, konjenital kalp bloğu için en düşük riskle ilişkilidir, risk iki ile daha yüksektir ve annenin romatolojik tanısı ne olursa olsun, üç ile en yüksek risktir(Brito-Zerón P,2015).

●Tahmini doğum tarihini belirlemek için 20. gebelik haftasından önce (ideal olarak ilk trimesterde) ultrason muayenesi. Ayrıca fetal büyümeyi ve amniyotik sıvı hacmini değerlendirmek için ikinci trimesterin sonlarından veya üçüncü trimesterin başlarından başlayarak yaklaşık dört haftada bir seri sonogramlar yapıyoruz.

●Antepartum fetal ölüm riskinin artması nedeniyle 32. gebelik haftasından başlayarak haftalık veya haftada iki kez fetal sağlık testleri (nonstres testleri ve/veya biyofiziksel profil skorlaması).

Fetal büyüme kısıtlaması, oligohidramniyos ve/veya preeklampsi tanısı konursa yönetim, APS'siz bu komplikasyonların olduğu gebeliklerle aynıdır.

Doğum zamanlaması ve ilaçların yönetimi

Erken doğum için standart tıbbi veya obstetrik endikasyonların (örn. preeklampsi, fetal büyüme kısıtlaması, oligohidramnios, güven verici olmayan fetal testler) yokluğunda, antitrombotik ilaçların kesilmesinin zamanlamasını kontrol etmek için doğumu (indüksiyon veya sezaryen) 39. haftada olarak planlıyoruz.

●Antikoagülasyon – Terapötik LMWH alan hastalar, ikinci ajanın daha kısa yarılanma ömründen yararlanmak ve böylece nöroaksiyal anestezinin uygulanmasına izin vermek ve spontan doğumun geç dönemde meydana gelmesi durumunda doğuma bağlı kanamayı en aza indirmek için 36 ila 37 haftada terapötik dozlarda fraksiyonlanmamış heparine geçebilirler. Anestezi kılavuzları, terapötik doz LMWH'nin son dozu ile epidural kateterin yerleştirilmesi arasında en az 24 saatlik bir aralık (profilaktik doz için en az 12 saat) önermektedir.

Terapötik fraksiyone olmayan heparin tedavisi daha sonra doğum ve doğumdan 24 saat önce kesilir, bu da nöroaksiyel anestezinin uygulanmasına izin vermek ve doğuma bağlı kanamayı en aza indirmek için yapılır. Bu yaklaşım genel olarak önceden tromboz geçirmiş hastaların antikoagülanları 48 saatten daha uzun süre kullanmamalarını sağlar.Bununla birlikte, birçok kadın doğum uzmanı, LMWH alırken doğum yapma riskinin çok düşük olduğuna inandıkları hastalarda düşük veya orta doz LMWH tedavisini 38 ila 39 hafta veya daha uzun bir süreye uzatmaktadır.

●Düşük doz aspirin – Tromboz öyküsü olmayan hastalarda 36. gebelik haftasından sonra herhangi bir zamanda düşük doz aspirin durdurulabilir.Düşük doz aspirinin doğumdan 7 ila 10 gün önce durdurulması, ilacın devamı ile gözlenen çoğunlukla minör perioperatif kanamadaki hafif artışı önler(Hirsh ,2008). Bununla birlikte, geçmişte felç veya miyokard enfarktüsü gibi ciddi arteriyel trombotik komplikasyon öyküsü olan hastalarda, doğum ve doğum boyunca düşük doz aspirin'e devam ediyoruz;çünkü bu ciddi komplikasyon riskini azaltmanın potansiyel faydası, aşırı insizyonel kanamanın küçük riskinden daha ağır basmaktadır.

Doğum Sonrası Bakım

Antifosfolipid antikor için laboratuvar kriterlerine göre Antifosfolipid tanılı ve daha önce arteriyel veya venöz tromboz öyküsü olan hastalar yüksek nüks riski altındadır ve genellikle doğumdan sonra yeniden başlatılması gereken varfarin ile belirsiz bir süre boyunca antikoagülasyon altındadırlar. Önemli bir kanama veya ciddi kanama riski olmadığı sürece, antikoagülasyona genellikle vajinal doğumdan 4 ila 6 saat sonra veya sezaryen doğumundan 6 ila 12 saat sonra devam edilebilir. Heparin ve warfarin emzirme döneminde kontrendike değildir. Kanama riski düşüktür.

Sadece obstetrik morbiditeye dayanan (venöz veya arteriyel trombotik olay olmayan) Antifosfolipid tanılı ve erken gebelik kaybı olan (yani 20. gebelik haftasından önce spontan veya indüklenmiş kayıp) hastalarda, gebelik ürünlerinin atılmasından sonra antikoagülasyon rutinde önerilmiyor(de Jesús GR,2019).

KAYNAKLAR

Barbhaiya M, Zuily S, Naden R, et al. The 2023 ACR/EULAR Antiphospholipid Syndrome Classification Criteria. Arthritis Rheumatol 2023; 75:1687.

Brito-Zerón P, Izmirly PM, Ramos-Casals M, et al. The clinical spectrum of autoimmune congenital heart block. Nat Rev Rheumatol 2015; 11:301.

Chaudhary RK, Nepal C, Khanal N, et al. Management and Outcome of Heparin-Induced Thrombocytopenia in Pregnancy: A Systematic Review. Cardiovasc Hematol Agents Med Chem 2015; 13:92.

Committee on Practice Bulletins—Obstetrics, American College of Obstetricians and Gynecologists. Practice Bulletin No. 132: Antiphospholipid syndrome. Obstet Gynecol 2012; 120:1514. Reaffirmed 2019.

Conley CL, Hartmann RC. A hemorrhagic disorder caused by circulating anticoagulant in patients with disseminated lupus erythematosus. J Clin Invest 1952; 31: 621-622.

de Jesús GR, Benson AE, Chighizola CB, et al. 16th International Congress on Antiphospholipid Antibodies Task Force Report on Obstetric Antiphospholipid Syndrome. Lupus 2020; 29:1601.

de Jesús GR, Sciascia S, Andrade D, et al. Factors associated with first thrombosis in patients presenting with obstetric antiphospholipid syndrome (APS) in the APS Alliance for Clinical Trials and International Networking Clinical Database and Repository: a retrospective study. BJOG 2019; 126:656.

Dufrost V, Risse J, Reshetnyak T, et al. Increased risk of thrombosis in antiphospholipid syndrome patients treated with direct oral anticoagulants. Results from an international patient-level data meta-analysis. Autoimmun Rev 2018; 17:1011.

Erton ZB, Sevim E, de Jesús GR, et al. Pregnancy outcomes in antiphospholipid antibody positive patients: prospective results from the AntiPhospholipid Syndrome Alliance for Clinical Trials and InternatiOnal Networking (APS ACTION) Clinical Database and Repository ('Registry'). Lupus Sci Med 2022; 9.

Hirsh J, Guyatt G, Albers GW, et al. Executive summary: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). Chest 2008; 133:71S.

Levine JS, Branch DW, Rauch J. The antiphospholipid syndrome. NEJM 2002; 346: 752-763.

Lim W. Antiphospholipid syndrome. Hematology Am Soc Hematol Educ Program 2013; 2013:675.

Negrini S, Pappalardo F, Murdaca G, et al. The antiphospholipid syndrome: from pathophysiology to treatment. Clin Exp Med 2017; 17:257.

Pengo V, Denas G, Zoppellaro G, et al. Rivaroxaban vs warfarin in high-risk patients with antiphospholipid syndrome. Blood 2018; 132:1365.

Saccone G, Berghella V, Maruotti GM, et al. Antiphospholipid antibody profile based obstetric outcomes of primary antiphospholipid syndrome: the PREGNANTS study. Am J Obstet Gynecol 2017; 216:525.e1.

Sammaritano LR, Bermas BL, Chakravarty EE, et al. American College of Rheumatology Reproductive Health in Rheumatic and Musculoskeletal Diseases Guideline. Arthritis Rheum 2020.

Tektonidou MG, Andreoli L, Limper M, et al. EULAR recommendations for the management of antiphospholipid syndrome in adults. Ann Rheum Dis 2019; 78:1296.

Uptodate,2024

van Hoorn ME, Hague WM, van Pampus MG, et al. Low-molecular-weight heparin and aspirin in the prevention of recurrent early-onset pre-eclampsia in women with antiphospholipid antibodies: the FRUIT-RCT. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2016; 197:168.

ERKEN MEMBRAN RÜPTÜRÜ YÖNETİMİ

Feden Kübra ÖZDİLEK KIRÇİÇEĞİ

- Kurum Bilgisi: İspir Devlet Hastanesi, İspir/TÜRKİYE
- ORCID:0000-0002-1322-376X
- Mail: kubraozdilek@hotmail.com

GİRİŞ

Preterm membran rüptürü (Flake, Linn et al. 2015) 37. gebelik haftasından önce fetal membranların yırtılması olarak tanımlanır. Bu önemli obstetrik komplikasyon tüm gebeliklerin %3-4'ünde görülmektedir. Tüm erken doğumların %40-50'sinden meydana gelen obstetrikpatolojidir (Naeye ve Peters 1980; Mercer 2003).

PPROM ile sonuçlanan gebelik sayısı preeklampsi, gestasyonel diyabet ve diğer iyatrojenik erken doğum gibi diğer obstetrik komplikasyonlarda daha fazladır (Goldenberg, Hauth et al. 2000). Ayrıca PPROM sonucu meydana gelen erken doğumlarda neonatal mortalite ve morbidite, diğer erken doğum etyolojilerine göre daha sıktır. Geçtiğimiz otuz yılda doğum öncesi bakımdaki büyük gelişmelere rağmen, PPROM ve ardından gelen erken doğum oranlarında artış görülmektedir (Goldenberg, Hauth ve ark., 2000).

Son yıllarda tüm çabalara rağmen PPROM sıklığı arttığı bir gerçektir. Bu artışta en büyük rolü yardımcı üreme teknikleri ile çoğul gebeliklerin sıklığını artırması vardır. İnvitro fertilizasyonla gerçekleşmiş tekil gebeliklerde de PPROM riskinde artış gösterilmiştri (Jackson, Gibson ve ark., 2004).

Prematüre doğumlar perinatal mortalitenin %75'ini ve uzun vadeli morbiditenin %50'sinden fazlasını oluşturduğu bilinmektedir (McCormick, 1985). Prematür bebeklerin çoğu nörogelişimsel bozukluklar ve solunum ve mide-bağırsak komplikasyonları açısından yüksek riske sahiptir (McCormick, 1985).

Epidemiyoloji

Erken doğuma yol açan obstetrik ana sebepleri şunlardır (Tucker, Goldenberg ve ark., 1991):

1- Fetal veya maternal endikasyonlar nedeniyle indüklenerek vajinal olarak veya sezeryan ile zamanından önce doğumun gerçekleşmesi
2- Membranların sağlam olduğu spontan erken doğum eylemi
3- Doğumun vajinal veya sezaryen ile olmasına bakılmaksızın erken membran rüptürü (Mercer, 2003; Tucker, Goldenberg ve ark., 1991)

2016 Fransız ulusal perinatal araştırmasında, gebeliklerin %2-3'ünde 37 haftadan önce erken membran rüptürü (Mercer, 2003), %1'den azında ise 34 haftadan önce PPROM gerçekleştiği gösterilmiştir. Erken doğumların neredeyse %30-35'i tıbbi endikasyon sonucu gerçekleştirilirken, bunu %40-

45'i spontan erken doğum ve %25-30'u PPROM takip ettiği gösterilmiştir (Ananth, Ananth ve ark. 2006). Spontan doğum eylemini ve PPROM sonucu gerçekleşen doğumlar birlikte spontan preterm doğum adını almaktadır (Ananth, Ananth ve ark. 2006). Erken doğum nedenlerinin etnik gruplara göre farklılık göstermekle beraber en sık beyaz kadınlarda spontan erken doğum izlenirken, siyah kadınlarda ise PPROM daha sık rastlanan nedenlerdendir (Ananth, Ananth ve ark., 2006).

Erken doğumlar aynı zamanda gebelik yaşına göre de gruplandırlmaktadır: Erken doğumların yaklaşık %5'i 28 haftadan küçük gebelikler (aşırı prematürite), yaklaşık %15'i 28-31 haftalarda (ciddi prematürelik), yaklaşık %20'si 32-33 haftalarda (orta vade öncesi) ve geri kalan %60-70 34-36 haftalarda (yakın vade) meydana gelmektedir (Ananth, Joseph ve ark., 2005).

ERKEN MEMBRAN RÜPTÜRÜNÜN ETİYOLOJİSİ

Çeşitli nedenlerden dolayı membran rüptürü gerçekleşebilir. Miadındaki membran rüptürü, membranların normal fizyolojik zayıflaması ile uterus kasılmalarının yarattığı yırtılma kuvvetlerinin birleşiminden kaynaklanabilse de, PPROM, ayrı ayrı veya birlikte hareket eden çok çeşitli patolojik mekanizmalardan kaynaklanabilir (Mercer, 2003, Moore, Mansour ve ark., 2006). PPROM ile ilişkili birçok tetikleyici faktörün olduğu iyi bilinmektedir; bunlar arasında anne (gebeliğin neden olduğu hipertansiyon, preeklampsi, serviks kısalması ve otoimmün hastalık gibi tıbbi hastalıklar), neonatal (örnek olarak konjenital anomali), ve çevresel faktörler (ağır metal zehirlenmesine maruz kalma, temel mikro besinlerin eksikliği, yardımcı üreme teknikleri, stres vb.) (Zhou, Li ve ark., 2020). İntraamniyotik enfeksiyonun, özellikle erken gebelik yaşlarında, PPROM sıklıkla ilişkili olarak bulunmuştur (Garıte ve Freeman, 1982). Önceki gebeliklerinde PPROM hikayesi bulunması, şuanki veya sonraki gebeliklerinde PPROM açısında önemli risk faktörü oluşturmktadır (Asrat, Lewis ve ark., 1991; Derbent, Turhan ve ark., 2009).

İntrauterin enfeksiyonlar preterm doğuma neden olan yaygın ve ciddi bir komplikasyondur (Goldenberg, Hauth ve ark., 2000). İntrauterin enfeksiyonların preterm doğuma neden olan mekanizmaları konjenital bağışıklık sisteminin aktivasyonu ile açıklanmıştır (Romero, Espinoza ve ark., 2006). Mikroorganizmalar, model tanıma reseptörleri tarafından tanınmaktadır. Bu reseptörler, interlökin 8, interlökin 1β ve tümör nekroz faktörü (TNF) a gibi inflamatuar kemokinlerin ve sitokinlerin salınmasını yol

açmaktadır (Romero, Espinoza ve ark., 2006). Mikrobiyal endotoksinler ve proinflamatuar sitokinler, prostaglandinlerin, diğer inflamatuar medyatörlerin ve matriks parçalayıcı enzimlerin üretimine sebep olmaktadır. Prostaglandinler uterus kontraktilitesini stimüle ederken, fetal membranlardaki hücre dışı matriksin bozulması sonucu PPROM meydana gelmektedir (Romero, Espinoza ve ark., 2006).

16-19. haftalarda vajinal akıntı kültüründe Lactobacillus olmaması ve bu duruma eşlik eden ikinci trimesterde kanama, PPROM ile ilişkili faktörler arasında gösterilmektedir (Nieboer, Garry ve ark., Harger, Hsing ve ark., 1990).

Terme doğru serviks kısalır, yumuşar, öne doğru döner ve dilste olur. Serviksin hem manuel hem de ultrason muayeneleri, servikal kısalığı preterm doğum için bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir (Iams, Goldenberg ve ark. 1996). Ultrasonun özellikle iki klinik durumda faydalı bulunduğuna dair yeterli verilerle bulunmaktadır. Bunlardan ilki asemptomatik gebelerde, ikincisi ise uterin kontraksiyon ile başvuran gebelerde (Copper, Goldenberg ve ark., 1990). Asemptomatik gebelerde 24 haftalık gebelikte serviks uzunluğunun 25 mm'den daha kısa olamsı halinde preterm doğum riskinin arttığı bilinmektedir. Servikal kısalma oranıyla preterm doğum risk artışı arasında anlamlı ilişki bulunmuştur (Copper, Goldenberg ve ark., 1990). Preterm uterin kasılmaları olan gebelerde durum ise farklıdır; çünkü bu gebeliklerin yaklaşık %60'ı müdahale edilmese dahi terme ulaştığı tespit edilmiştir (Leitich, Brunbauer ve ark., 1999). Bu durumda serviks uzunluğu, doğum yapmayan gebeler ile belirgin erken doğum riski taşıyan gebeler arasında ayrım yapmamıza olanak sağlayacaktır. Servikal uzunluğu 30 mm'den fazla olanlarda, bir sonraki haftada doğum yapma riski yaklaşık %1'dir (Leitich, Brunbauer ve ark., 1999) ve gebeler çoğunlukla tedavi gerektirmeksizin güvenli bir şekilde taburcu edilebilmektedir. 28. gebelik haftasında konizasyon servikal uzunluğunun (CL) 25 mm'den az olması, vajinal florada Lactobacillus bulunmaması ve 2. trimesterde vajinal kanama öyküsünün PPROM ile güçlü bir şekilde ilişkili olduğunu bulunmuştur (Samejima, Yamashita ve ark., 2021). Ayrıca servikal serklaj işleminin PPROM ile ilişkisi gösterilmemiştir (Samejima, Yamashita ve ark., 2021).

KLİNİK SEYRİ

Obstetrik yönetim veya klinik görünümden bağımsız olarak, erken memebran rüptürü olan hastaların en az %50'sinde membran rüptüründen sonraki 1 hafta içinde doğumun gerçeklemesi beklenmektedir (Mercer, 2003).

Membran rüptüründen sonraki latent süre, membran rüptürü gebelik yaşı ile ters ilişkili olduğu saptanmıştır (Melamed, Hadar ve ark., 2009).

PPROM tanısı alan gebelerin neredeyse %15-25'inde klinik olarak belirgin intraamniyotik enfeksiyon meydana gelmektedir (Kenyon, Boulvain ve ark. 1996). Doğum sonrası enfeksiyon ise yaklaşık %15-20'sinde meydana gelmektedir. Enfeksiyon insidansı erken gebelik yaşlarında daha yüksek olduğu bildirilmiştir (Garıte ve Freeman, 1982, Beydoun ve Yasin, 1986). Ablasyo plasenta, PPROM'lu gebeliklerin %2-5'sinde görülmekle beraber prognozu olumsuz etkilemektedir (Lemons, Bauer ve ark., 2001; Ananth, Oyelese ve ark., 2004).

PPROM sonrası fetüs açısından en önemli risk prematüre komplikasyonlarıdır. Erken doğumun en sık görülen komplikasyonunun yenidoğan solunum sıkıntısı olduğu bildirilmektedir (Lemons, Bauer ve ark. 2001). Sepsis, intraventriküler kanama ve nekrotizan enterokolit de prematürite ile ilişkili bulunmuştur. Ve de bunlar terme yakın dönemde daha az görüldüğü bildirilmektedir.

TANI

Membran rüptürü tanısına yaklaşım kliniktir; hastanın %90'ından fazlası şüpheli bir öykü veya ultrasonografik bulgunun varlığına eşlik eden serviksten sıvı geçişinin belgelenmesiyle tanı alır. Bu sıvı gelişi Nitrazin / ferning pozitif vajinal sıvı ile doğrulanabilir (Alexander, Mercer ve ark. 2000). Tanı kesinleştirmek için vajinal akıntının diğer olası etiyolojilerini (örneğin idrar kaçırma, vajinit, servisit, meni, vajinal duşlar) ekarte etmek önem taşımaktadır. Vajinal pH artışına neden olabilecek kontimanasyon varlığında (kan, meni kontaminasyonu, alkalin antiseptikler gibi) veya bakteriyel vajinoz mevcutsa Nitrazin testi "yanlış pozitif" olarak sonuçlandığı gösterilmiştir. Yanlış pozitif sonuç verebilecek servikal mukustan kaçınmak için posterior forniks veya lateral vajinal yan duvardan alınacak örnek üzerinde ferning testi yapılması önerilmektedir. Klinik olarak membran rüptürü şüphesi devam etmesine rağen ilk test negatif çıkması durumunda; hasta uzun süre yattıktan sonra test tekrarlanabilir veya alternatif önlemler değerlendirilebilir.

Belirgin fetal idrar yolu malformasyonları veya fetal büyüme kısıtlaması tespit edilmede oligohidramniyos, membran rüptürünü şüphelendirse de, ultrason tek başına membran rüptürünü kesin olarak tanı koyduramaz veya ekarte ettiremez.

Rutin uygulamada PPROM tanısı için fetal fibronektin testi önerilmemektedir.

TEDAVİ

Profesyonellerin ortak fikir birliği fetüs viabilir sınırlara ulaştıysa PPROM tanısı konulan gebelerin tedavisi yatış verilerek hastanede planlanması gerekmetedir. Klinik muayene intrauterin enfeksiyon bulgularına dikkat edilmesi gerekmektedir (Flake, Linn et al. 2015), Kayem, Sentilhes ve ark. 2018). Bunlar: ateş, fetal taşikardi, uterin kontraksiyon veya pürülan vajinal akıntıdır.

Herhangi bir antibiyotik tedavi başlamadan önce tam kan sayımı, CRP tahlili ve idrar ve vajinal kültür başvuru sırasında alınmalıdır (Flake, Linn et al. 2015), Kayem, Sentilhes ve ark., 2018). Pozitif vajinal kültür durumunda, intrauterin enfeksiyon ve erken neonatal bakteriyel enfeksiyon durumunda antibiyotik tedavisini yönlendirmek için bir antimikrobiyal duyarlılık testi önerilmektedir (Flake, setting. ve ark. , Kayem, Sentilhes ve ark. 2018).

Uygulama farklılık gösterse ve PPROM optimal yönetimine ilişkin önemli tartışmalar olsa da, bazı konularda genel bir yaklaşım mevcuttur. Doğum eylemi ilerlemiş gebeler, intrauterin enfeksiyon bulguları mevcut olan gebeler, ciddi vajinal kanama veya güven vermeyen fetal iyilik parametreleri olanlar gebeler, gebelik yaşına bakılmaksızın doğurtulması en doğru yaklaşım olarak belirlenmiştir.

Genital herpes simpleks virüsü (HSV) enfeksiyonu veya insan immün yetmezlik virüsü (HIV) enfeksiyonu olan kadınlar genellikle konservatif olarak tedavi edilmesi önerilmemektedir (Mercer 2003). Belirli vakalarda (örneğin, yaşama sınırına yakın veya öncesinde tekrarlayan HSV veya HIV enfeksiyonu), preterm doğumun gerçekleştirilmesi esnasında fetal membranların açılarak PPROM meydana gelmesi son derece yüksek mortalite ve kronik morbidite riske yol açtığı bilinmektedir (Mercer 2003). Bu sebeple bu hasta grubunda PPROM'a konservatif tedavi uygun görülebilir. Bu vakalar ayrı ayrı ele alınmalıdır. Tekrarlayan HSV enfeksiyonu durumunda konservatif tedaviyi destekleyen yayınlanmış vaka serileri olmasına rağmen, HIV ile enfekte kadınlar için bu konuda veri bulunmamaktadır (Mercer 2003).

Son yapılan anovajinal grup B streptokok kültürleri negatif olmadığı sürece, preterm doğum yapan gravidalar için grup B streptokoklara karşı intrapartum profilaksi önerilmektedir (Puopolo, Lynfield ve ark. 2019). PPROM tanısı alan gebeye konservatif tedavisi plandıysa, hasta plasenta

dekolmanı, doğum sırasında fetal malprezentasyon ve/veya göbek kordonu basısı veya intrauterin enfeksiyon nedeniyle fetal solunum sıkıntı riski arttığı gösterilmektedir (Puopolo, Lynfield ve ark. 2019).

32-36 Hafta Gebelerde PPROM Yaklaşım

PPROM 34-36. gebelik haftalarında gerçeklenmesi durumunda, hızlı doğum izlendiğinde ciddi morbidite ve mortalitenin ortaya çıkma ihtimali daha düşük bulunmuşturr. Kortikosteroidler genellikle fetal pulmoner olgunluğu hızlandırmak için verilmesi önerilmemektedir (Cox and Leveno 1995). Aksine 34-36. haftalarda meydana gelen PPROM vakalarında konversatif tedavi olumsuz sonuçların ihtimalini arttırmaktadır (Naef III, Albert ve ark. 1998). Bu nedenle, 34-36. haftalarda erken membran rüptürü tanısı alan gebeliklerde genellikle en iyi çözüm, hızlı doğum olarak önerilmektedir. PPROM 32 ila 33 haftada ortaya çıktığında, fetal pulmoner olgunluğun değerlendirilmesi açısından çeşitli seçeneklerin düşünülmesi önerilir. Çünkü 32 ila 33. haftalarda erken membran rüptürü sonrasında fetal pulmoner olgunluk belirgin olduğunda, hamileliğin devam etmesiyle fetal iyilik açısından kazanılacak çok az şey bulunmaktadır. Bu yüzden hızlı doğum düşünülmelidir.

Her ne kadar çalışmalarda, acil doğumun fetal intrauterin enfeksiyona maruz kalmayı azaltabileceğini ve kord basısına bağlı fetal kaybı önleyebileceğini savunsa da, 30-33 haftada doğan bebeğin neonatal sepsis ve diğer önemli prematüriteye bağlı morbidite açısından risk altında olduğunu doğrulamaktadır (Cox ve Leveno 1995). Bu nedenle, 32 ila 33. haftalarda fetal pulmoner olgunlaşmamışlıktan şüpheleniliyorsa, fetal olgunlaşma için yakın fetal izleme, yardımcı antibiyotik tedavisi ve antenatal kortikosteroid uygulamasıyla konservatif olarak tedavi etmek bir seçenek olarak sunulmaktadır (Cox ve Leveno 1995). Alternatif olarak, eğer kortikosteroidlerle fetal akciğer matürasyonu destelemek veya gebeliği uzatmaklarla eş zamanlı antibiyotiklerle enfeksiyonu baskılamak planı yapılmıyorsa, bu hastalarda acil doğum daha doğru bir seçenek olarak sunulmalıdır (Cox ve Leveno 1995).

23-31 Hafta Gebelerde PPROM Yaklaşım

32. gebelik haftasından önce doğum, ciddi akut morbidite ve mortalitede dahil olmak üzere önemli bir neonatal komplikasyon ile ilişkili bulunmuştur. 23-31hafta gebeliklerde meydana gelen PPROM'da tercih edilen yaklaşım genellikle fetusun olabildiğince anne karnıda kalmasını sağlayacak

konservatif tedaviyi uygulamaktır (Cox ve Leveno 1995). Bu sayede yenidoğanda gebelik yaşına bağlı morbidite riskini mümkün oldukça düşürüldüğü gösterilmiştir. Bunun yanısıra başvuru anındaki başlangıçta düşük bir amniyotik sıvı indeksinin, artan amniyonit riski ve doğumun ertelenebileceği sürenin kısalmasıyla ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (Vermillion, Kooba ve ark. 2000).

Konservatif tedavi planlanmış ise doğumun, ablasyo plasentanın, amniyonitin ve göbek kordonu basısının, kord sarkması veya gizli fetal distres gibi komplikasyonlar açısından dikatli olunması gerekmektedir (Smith, Greenspoon ve ark. 1987). Asemptomatik kadınlarda anormal fetal kalp hızı paternleri ve kasılmalar meydana geldiği bilindiğinden, başvuru esnasında güven verici testler sahip hastalara da en azından günlük olarak fetal iyilik hali değerlendirilmesi mühimdir, önerilmektedir (MOBERG, GARITE ve ark. 1984). Antenatal kortikosteroidin faydasından maximum yararlanım için başlangıç dozundan 24-48 saat geçmesi gerektiği kanıtlaanmıştır. Bu süre içerisinde yeniden değerlendirmeye yapılıncaya kadar sürekli fetal kalp hızı takibine tabi tutulması önerilmektedir. Rahim içi enfeksiyon riskini azaltmak ve doğumu indüklememek için olabildiğince tam pelvik dinlenme sağlanmalıdır ve dijital pelvik muayenelerden mümkün oldukça kaçınılmalıdır (Moberg, Garıte ve ark., 1984).

Doğum eyleminin aniden durması, güven vermeyen fetal testlerin varlığında veya intrauterin enfeksiyonun olmadığı durumlarda ve gebelik 34. gebelik haftasına ulaştığında doğum indüksiyonunun düşünülmesi iyi bir seçenektir. Ayrıca fetal pulmoner matürasyonun sağlandığı kanısına varıldığı takdirde 32 ila 34 hafta arasında herhangi bir zamanda doğumun değerlendirilmesi de başka bir öneridir (Aarts, Nieboer et al. 2015; Garıte, 1982; Veille, 1988).

Antibiyotik Tedavisi

Grup B streptokokların (Streptococcus agalactiae) vertikal geçişini ve erken başlangıçlı neonatal sepsisini önlemek için intravenöz penisilin veya ampisilin ile dar spektrumlu intrapartum profilaksinin faydaları iyi bilinmektedir (Mitchell, Pearlman ve ark. 2001). İntrapartum grup B streptokok profilaksisi: başlangıç olarak 5.000.000 U'luk intravenöz penisilin, ardından her 4 saatte bir 2.500.000 U veya ampisilin (2 g), ardından her 4 saatte bir 1 g intravenöz (IV) (eritromisin, 6 saatte bir 500 mg IV) veya Klindamisin, her 8 saatte bir 900 mg IV, eğer penisilin alerjisi varsa), yeterli zaman olmadığı veya doğumdan sonraki 5 hafta içinde negatif bir anovajinal

kültür alınmadığı sürece, doğum sırasında veya preterm EMR sonrasında sezaryen doğumdan önce uygulanmalıdır (Silverman, Morgan ve ark. 2000).

Özetle, termden uzak preterm PPROM'un konservatif tedavisi sırasında eritromisin ve amoksisilin veya ampisilin ile yardımcı agresif antibiyotik tedavisinin kullanım gerekliliği görülmektedir. Agresif dozlarda olmamak şartıyla oral eritromisin fayda sağlayabileceği bildirilmektedir. Yakın vadede daha düşük riskli bir popülasyonda eritromisin ve geniş spektrumlu ampisilin-klavulonik asit kombinasyonunun yararlı olmadığı ve zararlı olabileceğine dair veriler bulunmaktadır. Bu son rejim tavsiye edilmez. Önceki tedaviden bağımsız olarak taşıyıcılara intrapartum grup B streptokok profilaksisi verilmesi önerilmektedir (Gomez, Romero ve ark. 1997).

Tokolitikler

Preterm EMR ortamında tokolitik tedaviye ilişkin kesin önerilerde bulunmak için yeterli veri yoktur (Garite, Keegan ve ark. 1987, How, Cook ve ark. 1998). Tokolitiklerin neonatal sonuçları iyileştirdiğini veya kötüleştirdiğini gösteren hiçbir çalışma olmamasına rağmen, konservatif tedavi çalışmaları, kortikosteroidler ve antibiyotikler aynı anda verildiğinde tokoliziyi değerlendirilmiş bir çalışma bulunmamaktadır. Profilaktik tokoliz ile gebeliğin kısa süreli uzatılmasının kortikosteroid etki potansiyelini artırabileceği ve antibiyotiklerin subklinik desidual enfeksiyona karşı etki göstermesi için daha fazla zaman tanıyabileceği olasıdır (Garite, Keegan ve ark. 1987; How, Cook ve ark., 1998).

KAYNAKLAR

Aarts, J. W., et al. (2015). "Surgical approach to hysterectomy for benign gynaecological disease." Cochrane database of systematic reviews(8).

Alexander, J. M., ve ark. (2000). "The impact of digital cervical examination on expectantly managed preterm rupture of membranes." American journal of obstetrics and gynecology 183(4): 1003-1007.

Ananth, C. V., ve ark. (2006). "Epidemiology of preterm birth and its clinical subtypes." The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine 19(12): 773-782.

Ananth, C. V., ve ark. (2005). "Trends in preterm birth and perinatal mortality among singletons: United States, 1989 through 2000." Obstetrics & Gynecology 105(5 Part 1): 1084-1091.

Ananth, C. V., ve ark. (2004). "Preterm premature rupture of membranes, intrauterine infection, and oligohydramnios: risk factors for placental abruption." Obstetrics & Gynecology 104(1): 71-77.

Asrat, T., ve ark. (1991). "Rate of recurrence of preterm premature rupture of membranes in consecutive pregnancies." American journal of obstetrics and gynecology 165(4): 1111-1115.

Beydoun, S. N. and S. Y. Yasin (1986). "Premature rupture of the membranes before 28 weeks: conservative management." American journal of obstetrics and gynecology 155(3): 471-479.

Copper, R. L., ve ark. (1990). "Warning symptoms, uterine contractions, and cervical examination findings in women at risk of preterm delivery." American journal of obstetrics and gynecology 162(3): 748-754.

Cox, S. M. and K. J. Leveno (1995). "Intentional delivery versus expectant management with preterm ruptured membranes at 30–34 weeks' gestation." Obstetrics & Gynecology 86(6): 875-879.

Derbent, A., ve ark. (2009). "Erken doğum riski ve tahmini." Yeni Tıp Dergisi 26(139-44).

Flake, Z. A., et al. (2015). "Practical selection of antiemetics in the ambulatory setting." American family physician 91(5): 293-296.

Garıte, T. J. and R. K. Freeman (1982). "Chorioamnionitis in the preterm gestation." Obstetrics & Gynecology 59(5): 539-545.

Garite, T. J., ve ark. (1987). "A randomized trial of ritodrine tocolysis versus expectant management in patients with premature rupture of membranes at 25 to 30 weeks of gestation." American journal of obstetrics and gynecology 157(2): 388-393.

Goldenberg, R. L., Culhane, J. F., Iams, J. D., & Romero, R. (2008). Epidemiology and causes of preterm birth. The lancet, 371(9606), 75-84.

Goldenberg, R. L., ve ark. (2000). "Intrauterine infection and preterm delivery." New England journal of medicine 342(20): 1500-1507.

Gomez, R., ve ark. (1997). "Pathogenesis of preterm labor and preterm premature rupture of membranes associated with intraamniotic infection." Infectious Disease Clinics 11(1): 135-176.

Harger, J. H., ve ark. (1990). "Risk factors for preterm premature rupture of fetal membranes: a multicenter case-control study." American journal of obstetrics and gynecology 163(1): 130-137.

How, H. Y., ve ark. (1998). "Preterm premature rupture of membranes: aggressive tocolysis versus expectant management." The Journal of Maternal-Fetal Medicine 7(1): 8-12.

Iams, J. D., ve ark. (1996). "The length of the cervix and the risk of spontaneous premature delivery." New England journal of medicine 334(9): 567-573.

Jackson, R. A., ve ark. (2004). "Perinatal outcomes in singletons following in vitro fertilization: a meta-analysis." Obstetrics & Gynecology 103(3): 551-563.

Kayem, G., ve ark. (2018). Preterm Premature Rupture of Membranes: CNGOF Guidelines for Clinical Practice-Introduction. 46: 994-995.

Kenyon, S., ve ark. (1996). "Antibiotics for preterm rupture of membranes." Cochrane database of systematic reviews 2013(12).

Leitich, H., ve ark. (1999). "Cervical length and dilatation of the internal cervical os detected by vaginal ultrasonography as markers for preterm delivery: a systematic review." American journal of obstetrics and gynecology 181(6): 1465-1472.

Lemons, J. A., ve ark. (2001). "Very low birth weight outcomes of the National Institute of Child health and human development neonatal research network, January 1995 through December 1996." Pediatrics 107(1): e1-e1.

McCormick, M. C. (1985). "The contribution of low birth weight to infant mortality and childhood morbidity." New England journal of medicine 312(2): 82-90.

Melamed, N., ve ark. (2009). "Factors affecting the duration of the latency period in preterm premature rupture of membranes." The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine 22(11): 1051-1056.

Mercer, B. M. (2003). "Preterm premature rupture of the membranes." Obstetrics & Gynecology 101(1): 178-193.

Mercer, B. M., Crouse, D. T., Goldenberg, R. L., Miodovnik, M., Mapp, D. C., Meis, P. J., ... & Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development Maternal-Fetal Medicine Units Network. (2012). The antibiotic treatment of PPROM study: systemic maternal and fetal markers and perinatal outcomes. American journal of obstetrics and gynecology, 206(2), 145-e1.

Mitchell, T. F., ve ark. (2001). "Maternal and transplacental pharmacokinetics of cefazolin." Obstetrics & Gynecology 98(6): 1075-1079.

Moberg, L. J., ve ark. (1984). "Fetal heart rate patterns and fetal distress in patients with preterm premature rupture of membranes." Obstetrics & Gynecology 64(1): 60-64.

Moore, R., ve ark. (2006). "The physiology of fetal membrane rupture: insight gained from the determination of physical properties." Placenta 27(11-12): 1037-1051.

Naef III, R. W., ve ark. (1998). "Premature rupture of membranes at 34 to 37 weeks' gestation: aggressive versus conservative management." American journal of obstetrics and gynecology 178(1): 126-130

Naeye, R., & Peters, E. (1980). Causes and consequences of premature rupture of fetal membranes. The Lancet, 315(8161), 192-194.

Puopolo, K. M., ve ark. (2019). "Management of infants at risk for group B streptococcal disease." Pediatrics 144(2).

Romero, R., ve ark. (2006). "The preterm parturition syndrome." BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology 113: 17-42.

Samejima, T., ve ark. (2021). "Identifying the associated factors with onset of preterm PROM compared with term PROM-A retrospective cross-sectional study." Taiwanese Journal of Obstetrics and Gynecology 60(4): 653-657.

Silverman, N. S., ve ark. (2000). "Antibiotic resistance patterns of group B streptococcus in antenatal genital cultures." The Journal of reproductive medicine 45(12): 979-982.

Smith, C., ve ark. (1987). "Clinical utility of the nonstress test in the conservative management of women with preterm spontaneous premature rupture of the membranes." The Journal of reproductive medicine 32(1): 1-4.

Tucker, J. M., ve ark. (1991). "Etiologies of preterm birth in an indigent population: is prevention a logical expectation?" Obstetrics & Gynecology 77(3): 343-347.

Veille, J. (1988). "Management of preterm premature rupture of membranes." Clinics in perinatology 15(4): 851-862.

Vermillion, S. T., ve ark. (2000). "Amniotic fluid index values after preterm premature rupture of the membranes and subsequent perinatal infection." American journal of obstetrics and gynecology 183(2): 271-276.

Zhou, A.-J., ve ark. (2020). "Pregnancy and birth outcomes of multiple gestations with PPROM occurred within 24 h after fetal reduction: A case series." Taiwanese Journal of Obstetrics and Gynecology 59(6): 895-898.

GEBELİK VE ÖLÜ DOĞUM

İhsan ŞAFAK

- Kurum Bilgisi: Şırnak İdil Devlet Hastanesi, Kadin Hastalıkları ve Doğum Bölümü, Şırnak/TÜRKİYE
- ORCID: 0000-0001-7759-5995
- Mail: ihsansafak93@hotmail.com

GİRİŞ

Viabilite, abortus ile preterm doğumu ayırmada kullanılan çok kritik sınırdır. Genellikle hem hukuki açıdan hem de istatistiksel olarak gebelik süresi ve fetal doğum ağırlığı ile birlikte ifade edilmektedir. Dünya sağlık örgütüne göre 20.gebelik haftasından önce veya 500 gr. altında olan gebelik kayıplarını abortus olarak tanımlanmaktadır. Ancak bu tanımlamada kısmen çelişki olduğu da görülmektedir çünkü 20. gebelik haftasında bir gebelik 320-330 gr civarında iken 500 gr gebelik 22-23 haftalık bir gebelikte izlenmektedir. Burada karışıklık söz konusu olup tam bir konsensus sağlanamamıştır. Bu bölümde erken gebelik kayıplarından ve özellikle ölü doğumlardan ölü doğuma sebep olabilecek etyolojik faktörlerden, ölü doğuma yaklaşımdan ve bir sonraki gebelik planlanması öncesi yapılması gerekenleri inceleyeceğiz (Moore, 1997).

Erken Gebelik Kayıpları

Tüm gebelikler canlı doğumla maalesef sonuçlanmamaktadır. Spontan olarak gerçekleşen gebelik kayıplarının yaklaşık %50-70 kadarı birinci trimesteri bitirmeden veya ilk adet dönemi sonrasında kaybedilmekte olup bu gebelikler tam olarak gebelik tanısı bile alamaya bilmektedir. Klinik olarak ise gebelik tanısı alan gebeliklerin %10-15 kadarı kaybedildiği gözlenmiştir. Embriyo konsepsiyondan yaklaşık 6 gün sonra implante olmakta ancak fiziksel belirtiler adet döneminden yaklaşık 5-6 haftaya kadar belirti vermeyebilmektedir. Klinik olarak tanı konulan gebeliklerin çoğu ilk 8 hafta içinde kaybedilmektedir. Fetal canlılık ise maternal semptomlar oluşmadan haftalar önce sona erdiği gözlenmiştir (Simpson JL, 1997; Januiaux, 2006).

Birinci trimesteri tamamladıktan sonra ise gebelik kayıp oranları azalmaktadır. 16. gebelik haftasından sonra canlı gebeliklerin ise kayıp oranı %1 olduğu gösterilmiştir. Tabi ki bu oran bölgesel olarak değişmektedir. Gebelik kayıplarında yaş ile pozitif bir korelasyon mevcuttur. 40 yaşında olan bir anneyle 20 yaş arasında bir gebeliği olan anneye göre gebelik kayıp oranı 2 kat daha fazla olduğu gösterilmiştir. Ancak sessiz gebelik kayıplarının maternal yaştan etkilenip etkilenmediği tam olarak bilinememektedir. Gebelik kayıp öyküsünün olması da riski artırdığı gösterilmiştir. Üç kayıp olan gebe ile iki ya da bir gebelik kaybı olan gebe arasında etyolojik olarak farklılık olduğunu gösteren yeterli bilimsel bir kanıt saptanamamıştır (Simpson, 1994; Regan L, 1998).

Fetal etkene bağlı gebelik kayıplarının yaklaşık yarısını anembriyonik gebelik dediğimiz hiçbir gebelik ürününün olmadığı gebelikler oluşturmaktadır. Diğer kısmını ise embriyo ve plasental patolojilere bağlı oluşan kayıplar oluşturmaktadır. Embriyonik gebelik kayıplarının yaklaşık %25 inde kromozomal anomalilere bağlı olduğu görülmüştür. Bunlara anöploid gebelik kayıpları olarak da ifade edilmektedir. Diğer kayıplar ise öploid dediğimiz normal kromozom sayısı olan kayıplardır. **Tablo 1** de kromozom bulgularına göre kayıp bulguları gösterilmektedir (Simpson, 2007; Silver, 2011).

Tablo 1: İlk trimesterde gebelik kayıplarında kromozoma bağlı veriler

Kromozoma bağlı	İnsidanslar
Embriyonik Kayıplar	%50
Öploid (46 XX, 46XY)	%45-50
Anöploidler Otozomal Trizomi Monozomi X Triploidi Tetraploidi Yapısal Anomali	 %22-32 %5-20 %6-8 %2-4 %2
Anembriyonik Kayıplar	%50

Tablo 1 de görüldüğü üzere anöploid koromozoma bağlı olarak düşüklerde otozomal trizomiler en sık görülen anomalilerdir. Triploidiler sıklıkla hidropiktir ve plasental patolojilerle birliktedir. Maternal yaşın artması ile triploidi riski artmaz. Kromozom açıdan normal fetüsler anöploidlere göre daha geç gebelik kaybıyla karşımıza çıkmaktadır. Öploid kromozoma ait düşükler özellikle 13. haftada pik yaptığı görülmüştür (Stein, 1980).

Maternal faktörlere bağlı olarak ise gebelik kayıpları izlenmektedir. Öploid kayıplarının nedeni tam olarak anlaşılamamakla birlikte maternal yaş, çevresel faktörler, anneye ait kronik hastalıklar gibi bir çok nedenin sebep olabileceği düşünülmektedir. Maternal faktörlerden enfeksiyonlar, tüberküloz gibi medikal hastalıklar, kullanılan ilaçlar, kanser, diyabetis mellitus, tiroid hastalıkları, beslenme alışkanlıkları, immünolojik faktörler, kalıtsal trombofililer ve uterusun şekil bozuklukları gibi maternal faktörlere bağlı olarak da erken gebelik kayıpları izlenmektedir. Enfeksiyonlardan tüberküloz, CMV gibi bir çok faktörün etkili olabileceği düşünülmektedir. Yine kansere bağlı olarak tedavi amaçlı kullanılan kemoterapik ajanlar, radyoterapi düşüğe

sebep olabilmektedir. İmmünolojik faktörlerden en sık antifosfolipid sendromu tekrarlayan düşüklere sebebiyet verebilmektedir. Kalıtsal trombofililerde son yapılan çalışmalarda kesin bir neden sonuç ilişki bulunmamakla birlikte tekrarlayan düşüklerde dikkat edilmektedir. **Tablo 2** de maternal faktörlere bağlı erken gebelik kayıpları detaylandırılmıştır (Casey, 2005; Hudson, 2010; Baud, 2011; Erkan, 2011).

Tablo 2: Erken gebelik kayıplarında anneye ait faktörler

Enfeksiyonlar	Brusella,CMV,Parvovirüs, Klamidya ,HSV
Medikal hastalıklar	Tüberküloz, Diyabet,Tiroid hastalıkları,Siyanotik kalp hastalıkları
Kanser	Çocukluk çağı kanserleri, Tedaviye bağlı terapötik radyasyon varlığı
İmmünolojik faktörler	Antifosfolipid sendromu,
Kalıtsal trombofililer	Faktör 5 Leiden
Uterus yapısal bozukluklar	Bikornu uterus, Arkuat uterus, Didelfis uterus
Çevresel faktörler	Gebenin maruz kaldığı toksik ajanlar, Arsenik, Kurşun, Formaldehit
Davranışsal faktörler	Alkol, Sigara, Uyuşturucu yasaklı maddeler

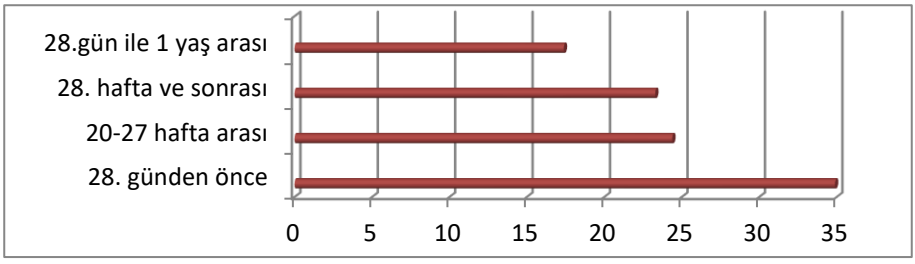
İkinci trimesterde gebelik kayıpları ise daha nadir görülmektedir. Gebelik ilerledikçe daha nadir gebelik kayıpları görülmektedir. 16. gebelik haftasından sonra spontan kayıp oranı %1 bulunmuştur. İlk trimersterde kanama olması ikinci trimesterde gebelik kayıp oranını 2 katına çıkardığı görülmüştür. Erken dönem gebelik kayıplarında genellikle kromozomal anomaliler ön planda iken ilerleyen gebelik haftalarında ise kayıpların bir çok faktörün etkisi olduğu görülmüştür. Bu çeşitli faktörlerin sıklığı ile gebelik kaybı arasındaki ilişki ise tam olarak netleştirilememiştir. İkinci trimester gebelik kayıplarının verileri incelendiğinde ise bir önemli husus da prenatal tanı ile ortaya çıkan trizomiler ve yapısal bozukluklara bağlı olarak tıbbi nedene bağlı olarak indüklenmiş abortuslardır. İkinci trimester gebelik kayıplarına kromozomal anomaliler, uterus anomalileri, plasenta anomalileri ve maternal hastalıkların sebep olduğu düşünülmektedir. Uterin anomalilerden servikal yetmezlik ise ağrısız servikal açıklık ile karşımıza çıkmaktadır. Daha sonra ise plasental membranların vajinaya doğru uzanması ile devam etmektedir. Tanı konulması zor olmakta birlikte dikkatli bir anamnez ve transvajinal usg ile servikal uzunluk bakılması uygun zamanda serklaj uygulaması ile başarılı sonuçlar elde edilmektedir. **Tablo 3** de ikinci trimester gebelik kayıplarının nedenleri detaylı olarak gösterilmiştir (Simpson, 2007; Hasan, 2009; Dukhovny, 2009).

Tablo 3: İkinci trimesterde gebelik kayıpları nedenleri

Uterin anomaliler	Konjenital uterus şekil bozuklukları, Leiyomyom, Kısa serviks
Kromozomal anomaliler	Kromozomal amiloidiler , Yapısal bozukluklar
Plasental anomaliler	Koryoamniyonit, Ablasyo plasenta, Spiral arter defektleri
Maternal nedenler	Otoimmün hastalıklar, Metabolik hastalıklar, Enfeksiyonlar,

Gebelikte kayıplar zamanlamaya göre üçe ayrılmıştır. Erken gebelik kayıpları 20. gebelik haftasından önce olan kayıplardır. Orta ise 20-27.gebelik haftasında olan kayıplardır. Geç dönem gebelik kayıpları ise 28. haftasından itibaren olan gebelik kayıplarıdır. Geç gebelik kayıpları tarama ve takiplerin artması sebebiyle azalmışken orta dönemde kayıplarda azalma net olarak izlenmemiştir. 2006 yılı birleşik devletler verilerine göre 20. hafta sonrası fetal ölümler ile 1 yaş altı bebek ölüm verileri incelenmiş olup ölümlerin %34,4 ü 28. günden önce izlenmiş, 28. gün ile 1 yaş arası ölüm oranı %17,4 olarak izlenmiştir. Fetal ölüm oranlarına bakıldığında ise 20-27 haftalar arası ölü oranı %24,4 28. hafta ile doğuma kadar olan zamanda ise fetal kayıp oranı 23,3 olarak izlenmiştir. **Tablo 4** de gösterilmiştir (MacDorman2011).

Tablo 4: Fetal kayıp ve bebek ölüm oranları



Gebelik kayıplarının bir çok sebebi mevcuttur. Yapılan çalışmalarda fetal anomaliler, enfeksiyonlar, umblikal kord patolojileri, obstretrik komplikasyonlar ve nedeni belirsiz gibi bir çok faktöre bağlı olarak gebelik kayıpları izlenmektedir. Antepartum fetal ölüm oranları incelendiğinde anne yaşının ileri olması, ırk, sigara ve alkol kullanımı, diyabet, kronik hipertansiyon annenin bilinen kronik hastalıklarının olması, yardımcı üreme teknikleri ile olan gebelikler, nulliparite, bir önceki gebeliğinde preterm eylem ve büyüme kısıtlılığı gibi durumlar mevcut ise fetal kayıplarda artış izlenmiş olup bir çok faktör fetal kayıplarda etkilidir. Gebeliğin başında risk faktörlerinin varlığı ölü doğum oranında küçük bir risk artışı olduğunu destekleyen çalışmalarda mevcuttur. Yapılan bir çalışmada ise bir önceki

doğumda preeklampsi, preterm doğum, fetal büyüme kısıtlılığı olan hastalarda bir sonraki gebeliğin ölü doğumla güçlü bir ilişki olduğunu desteklediğini belirtmişlerdir. **Tablo 5** de fetal kayıpların olası nedenleri detaylı olarak gösterilmiştir (Reddy, 2007; Varner, 2014).

Tablo 5: Fetal ölüme sebep olan başlıca faktörler

Plasental patolojiler	Uretoplasental yetmezlik, Vasküler bozukluklar
Obstretrik komplikasyonlar	Dekolman, Membran rüptürü, Çoğul gebelik, Kanama
Fetal komplikasyonlar	Genetik anomaliler ve Fetal yapısal anomaliler
Enfeksiyon	Koryoamniyonit,
Umblikal kord anomalileri	Striktür, Tromboz, Prolapsus, Kord düğümlenmesi
Hipertansif bozukluklar	Preeklampsi, Eklampsi, Kronik hipertansiyon
Kronik hastalıklar	Diyabet, Antifosfolipid sendrom
Nedeni bilinmeyen	

Ölü doğum sonrası nedeni belirlemek psikolojik olarak bu duruma alışılmasını kolaylaştırmaktadır. Yas sürecinin daha kısa sürede atlatılmasını psikolojik olarak bu duyguyla daha kolay baş edilmesini sağlamaktadır. Bir sonraki gebelik açısında danışmanlık verilirken ve bu sürecin bir daha yaşanmaması açısından önemli olduğu belirtilmiştir. Kalıtsal bir anomalinin belirlenmesi ise diğer aile bireyleri açısından da son derece önemlidir. Ölü doğumu değerlendirilirken otopsi, kord ve plasenta incelenmesi ve membranların incelenmesi son derece önemlidir. Kayıtların dikkatli tutulması son derece önemlidir. Doğum öncesi takipler yaşanılan süreç dikkatli olarak irdelenmelidir. Mümkün oldukça fotoğraf gibi kanıtlar dosyaya eklenmelidir. Otopsi istemeyen ailelere ise MR görüntüleme ve USG önerilmelidir. Ölü doğum sonrası otopsi ve kromozom analizi gibi tetkiklerin yapılması durumunda yaklaşık %35 kadarında major anomali olduğu saptanacaktır. Yaklaşık %20 kadarında ise iskelet ve kas anomalileri ve dismorfik anomaliler saptandığı görülmüştür. Yaklaşık %8 kadarında ise kromozom anomalisi olduğu görülmüştür. Amerika jinekoloji ve obstretri derneği tüm ölü doğumlara karyotip analizi ve otopsi önerilmesi gerektiğini konusunda görüş bildirmektedir. Ölü doğum sonrası fetüsden enjeksiyonla sıvı örnekleri dahil alınacak tüm biyopsilerden aile onamı alınmalıdır. Umblikal kordon veya kardiyak girişle elde edilen kan heparinli bir tüpe alınmadır. Eğer kan alınamaz ise kord girişinin 1 cm altından alınan plasental doku, 1,5 cm boyutunda umbikal kord veya patelladan doku örnekleri streril salin sıvı ile yıkanıp steril kaba konulmalıdır. Formaldehit gibi sıvılar konulmalı çünkü dokuya zarar verip dokudan sitogenetik incelemeyi engellemektedir (ACOG, 2012; Pinar,2014).

Otopsi açısından aile bilgilendirilmeli ve otopsi için yönlendirilmelidir. Ancak eğer otopsi yapılamadıysa veya aile bu durumu kabul etmiyor ise dışarıdan yüzeyel inceleme, fotoğraf, bakteri kültürü, kromozom analizi için biyopsi gibi işlemlerle de sonuç elde edilebilmektedir. Tam olarak yapılan otopsi ölüm nedeni açısından çok daha açıklayıcıdır (Cartlidge, 1995).

Ölü doğum tabiki aileyi özellikle de anneyi psikolojik yönden çok olumsuz etkilemekte olup son derece travmatik bir süreçtir. Yapılan çalışmalarda ölü doğum sonrası postpartum depresyon daha sık izlendiği görülmüştür. Ölü doğum sonrası diğer gebelikler açısından da olumsuz obstretrik sonuçlarla karşılaşılma ihtimalini artırmaktadır. Ölü doğum sonrası sürecin yönetilmesi ve bir sonraki gebelik açısından danışmanlık verilmesi konusunda az sayıda çalışma mevcuttur. Fetal ölüm sonrası değiştirebilir faktörler olan hipertansiyon, diyabet gibi hastalıklarda yönetim açısından multidisipliner bir yaklaşım gerekmektedir. Ölü doğumların fetal büyüme kısıtlılığı ile ilişkisi olduğu için özellikte 7. aydan itibaren yakın takip edilmeli ve usg ile fetal büyüme durumu takip edilmelidir. Genellikle 39. haftada indüksiyon ya da sezeryan ile doğum planlanmalıdır. **Tablo 6** da bir önceki gebeliğinde ölü doğum geçiren bireyin bir sonraki doğumunun yönetimi detaylı olarak gösterilmiştir (Reddy, 2007; Houge, 2013; Page, 2013).

Tablo 6: Bir önceki gebeliğinde ölü doğum sonrası diğer gebelik yönetimi

Doğum öncesi izlem	Bir önceki gebelikle ilgili ayrıntılı anamnez Sigara alkol gibi maddelerin bıraktırılması Kilo konusunda bilgilendirilmesi eğer fazla kilosu var ise doğum öncesi verilmesi Diyabet ve kronik hastalıkların taranması Trombofili paneli, Antifosfolipid sendromu gibi hastalıkların taranması Psikolojik destek Tekrarlama riski konusunda bilgilendirilmesi
1.Trimester	Usg ile gebelik haftasının belirlenmesi Psikolojik destek Ense kalınlığı bakılması ve taramaların yapılması
2.Trimester	18/22 haftalar arası fetal usg organ taraması ve ayrıntılı usg yapılması Taramaların yapılması
3.Trimester	Özellikle 28. haftadan sonra usg ile fetal büyüme takibi Bebek hareketlerinin izlemi Yakın antepartum izlem Psikolojik destek
Doğum	39. haftada elektif indüksiyon Eğer amniosentez ile akciğer matürasyonunun sağlandığı kanıtlanması durumunda 39. haftadan önce indüksiyon

Amerika jinekoloji ve obstretri derneği ölü doğum yapan kadınlarda belirli testlerin yapılmasını önermektedir. Tabiki tüm testlerin yapılması mümkün değildir ancak riskleri belirleyerek belirli testlerin yapılması önerilmiştir. Sadece bir testin pozitifliği mevcut olup ölü doğum gerçekleşmiş ise nedenin bu olduğu söylenmemelidir. Örneğin trombolili panelinde pozitif parametrelerin varlığı ve ölü doğum olduğunda buna bağlı olduğu konusunda kesin değerlendirme yapılmamalı otopsi, fetal inceleme, genetik incelemenin gerekli olduğu aileye anlatılmalıdır. Ölü doğum yapan tüm annelere hemogram, tiroid fonksiyon testleri, sifiliz ve lupus taramasını yapılmasını önermekte olup risk durumuna göre Torch enfeksiyonlarının taraması amacıyla serolojik testler, trombofili analizi gibi testleri ise gerekli ise önermektedir. **Tablo 7** de detaylı olarak gösterilmiştir (ACOG, 2009).

Tablo 7: Ölü doğum sonrası önerilen testler

Ölü doğum yapan tüm annelere önerilen testler	Hemogram testi Kleihauer-Betke testi veya fetal hücreleri tespit eden diğer testler Sifiliz Lupus taraması Tiroid fonsiyon testleri Human Parvovirüs 19 Ig M ve Ig G testleri Antikardiyolipin antikor bakılması
Ölü doğum sonrası bazı annelere önerilen testler	Trombofili paneli incelenmesi Protein S ve Protein C testleri Karyotip analizi İndirek coombs testi Torch paneli gibi serolojik testler Toksikoloji taraması

KAYNAKLAR

American College of Obstretricians and Gynecologist; Management of Stillbirth. Practice Bulletin No102, March 2009, Reaffirmed 2012

Baud, D., & Greub, G. (2011). Intracellular bacteria and adverse pregnancy outcomes. Clinical Microbiology and Infection, 17(9), 1312-1322.

Cartlidge, P. H., & Stewart, J. H. (1995). Effect of changing the stillbirth definition on evaluation of perinatal mortality rates. The Lancet, 346(8973), 486-488.

Casey, B. M., Dashe, J. S., Wells, C. E., McIntire, D., Leveno, K. J., & Cunningham, F. G. (2005). Subclinical hypothyroidism and pregnancy outcomes. Obstetrics & Gynecology, 106(1), 198-199.

Dukhovny, S., & Norton, M. E. (2018, August). What are the goals of prenatal genetic testing?. In Seminars in perinatology (Vol. 42, No. 5, pp. 270-274). WB Saunders.

Erkan, D., Kozora, E., & Lockshin, M. D. (2011). Cognitive dysfunction and white matter abnormalities in antiphospholipid syndrome. Pathophysiology, 18(1), 93-102.

Hasan, R. (2009). Vaginal bleeding in early pregnancy: patterns, predictors, and association with miscarriage.

Heuser, C. C., Eller, A. G., Warren, J., Branch, D. W., Salmon, J., & Silver, R. M. (2011). A case–control study of membrane cofactor protein mutations in two populations of patients with early pregnancy loss. Journal of reproductive immunology, 91(1-2), 71-75.

Hogue, C. J., Parker, C. B., Willinger, M., Temple, J. R., Bann, C. M., Silver, R. M., ... & Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development Stillbirth Collaborative Research Network Writing Group. (2013). A population-based case-control study of stillbirth: the relationship of significant life events to the racial disparity for African Americans. American journal of epidemiology, 177(8), 755-767.

Hudson, M. M. (2010). Reproductive outcomes for survivors of childhood cancer. Obstetrics and gynecology, 116(5), 1171.

Jauniaux, E., Poston, L., & Burton, G. J. (2006). Placental-related diseases of pregnancy: involvement of oxidative stress and implications in human evolution. Human reproduction update, 12(6), 747-755.

Kline, J., Stein, Z., Shrout, P., Susser, M., & Warburton, D. (1980). Drinking during pregnancy and spontaneous abortion. The Lancet, 316(8187), 176-180.

MacDorman, M. F. (2011, August). Race and ethnic disparities in fetal mortality, preterm birth, and infant mortality in the United States: an overview. In Seminars in perinatology (Vol. 35, No. 4, pp. 200-208). WB Saunders.

Page, J. M., Snowden, J. M., Cheng, Y. W., Doss, A. E., Rosenstein, M. G., & Caughey, A. B. (2013). The risk of stillbirth and infant death by each additional week of expectant management stratified by maternal age. American journal of obstetrics and gynecology, 209(4), 375-e1.

Park, C. L., Moore, P. J., Turner, R. A., & Adler, N. E. (1997). The roles of constructive thinking and optimism in psychological and behavioral adjustment during pregnancy. Journal of personality and social psychology, 73(3), 584.

Parker, C. B., Hogue, C. J., Koch, M. A., Willinger, M., Reddy, U. M., Thorsten, V. R., ... & Stillbirth Collaborative Research Network. (2011). Stillbirth Collaborative Research Network: design, methods and recruitment experience. Paediatric and perinatal epidemiology, 25(5), 425-435.

Pinar, H., Goldenberg, R. L., Koch, M. A., Heim-Hall, J., Hawkins, H. K., Shehata, B., ... & Reddy, U. M. (2014). Placental findings in singleton stillbirths. Obstetrics and gynecology, 123(2 0 1), 325.

Reddy, U. M. (2007). Prediction and prevention of recurrent stillbirth. Obstetrics & Gynecology, 110(5), 1151-1164.

Saravelos, S. H., & Regan, L. (2011, November). The importance of preconception counseling and early pregnancy monitoring. In Seminars in reproductive medicine (Vol. 29, No. 06, pp. 557-568). © Thieme Medical Publishers.

Simpson, J. L. (1990). Incidence and timing of pregnancy losses: relevance to evaluating safety of early prenatal diagnosis. American journal of medical genetics, 35(2), 165-173.

Simpson, J. L. (2007). Causes of fetal wastage. Clinical obstetrics and gynecology, 50(1), 10-30.

Varner, M. W., Silver, R. M., Hogue, C. J. R., Willinger, M., Parker, C. B., Thorsten, V. R., ... & Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health. (2014). Association between stillbirth and illicit drug use and smoking during pregnancy. Obstetrics & Gynecology, 123(1), 113-125.

AİLE PLANLAMASI VE KONTRASEPSİYON YÖNTEMLERİ

İhsan ŞAFAK

- Kurum Bilgisi: Şırnak İdil Devlet Hastanesi, Kadin Hastalıkları ve Doğum Bölümü, Şırnak/TÜRKİYE
- ORCID: 0000-0001-7759-5995
- Mail: ihsansafak93@hotmail.com

GİRİŞ

Aile planlaması ile ilgili yöntemlerin tarihçesine bakıldığında çok eski dönemlere kadar uzandığı görülmüştür. Günümüzde gebelik isteğinin gönüllü olması çok önemlidir çünkü bir kadın fertilite döneminde bir ya da iki çocuk beklentisi mevcut ise tüm fertil döneminde gebelikten kaçınmakla uğraşmaktadır. Bu nedenle günümüzde birçok korunma yöntemi mevcuttur. Puberte döneminden başlanarak kadının menapoz dönemine kadar hayatının bir bölümünde kontrasepsiyon yöntemlerini kullanarak geçirmektedir. Bu bölümde kontrasepsiyon yöntemlerini, hangi korunma yönteminin daha uygun olduğunu, oluşabilecek komplikasyonları, acil kontrasepsiyon yöntemlerini inceleyeceğiz.

İntauterin Kontrasepsiyon Araçlar

Tüm dünyada en çok kullanılan yöntemlerdir. Rahim içi araç kullanımına engel çok az sayıda durum söz konusudur. Genellikle güvenlidir. Kimyasal olarak bakırlı RİA(rahim içi araç) etkinliği yoktur. Bunların yanında hormonlu RİA olarak bilinen levonorgestrel salgılayan rahim içi araçlarda mevcuttur. Hormonlu RİA' lar sabit oranda progestin salgılarlar. T şeklinde radyoopak yapısı ve levonorgestrel içeren silindir biçiminde rezervuar gövdesi mevcuttur. Amerika'da kullanımı onaylanmış üç hormonlu RİA mevcuttur. Bunların kullanım süreleri ise farklıdır. Kontrasepsiyon açısından ise hepsi son derece etkilidir. Başarısızlık oranı son derece düşük olup %1 in altındadır. Tubal sterilizasyona yakın bir koruyuculuğu olduğu gösterilmiştir(Trussel, 2011; Jones,2012).

Özellikle bakırlı RİA'lar tam olarak mekanizması açıklanmamakla birlikte uterusta yoğun endometrial inflamatuar yanıt oluşturmakta, inflamatuar sıvı üretimi olup bu sıvının uterin kaviteyi ve fallop tüplerini doldurmakta sperm ve yumurtanın tutunmasını ve yaşamasını engellemektedir. Sperm ve yumurta birleşimi gerçekleşmesi durumunda blastokistin endometrial kaviteye tutunmasını engellemektedir. Yine bakırlı RİA' lar servikal mukus artışına da sebep olarak korunmayı sağlamaktadır. Hormonlu RİA'lar olarak bilinen levonorgestrel içeren RİA'lar salgıladıkları progestinlere bağlı olarak endometrium tabakasının atrofiye uğramasına ve implantasyonun gerçekleşmesini engellemektedir(Jecht,1973 ; Ortiz,2007).

RİA kullanımının tabiki tüm yöntemleri gibi yan etkileri komplikasyonları mevcuttur. RİA takılması sırasında uterus perforasyonu, RİA kayması veya düşmesi, menstrüel düzensizlikler, enfeksiyon gelişmesi

ve gebelik oluşması gibi olumsuz durumlar gelişebilmektedir. Gebelik gelişme ihtimali %1 in altında olduğu için RİA son derece güvenli bir korunma yöntemi olarak görülmektedir. RİA varlığında gelişen bir gebelik olduğunda ise ektopik gelişme riski yüksektir. RİA'ın düşmesi genellikle ilk bir ay içinde gerçekleşir. Bu nedenle RİA takılmasından sonra diğer menstrüel siklusunda tekrar kontrole çağrılarak kavite içinde yerinde olup olmadığı kontrol edilir. RİA ipinin görülmemesi, usg ile kavite içinde görülmemesi durumunda RİA'ın hemen düşmüş olduğu söylenmemeli perforasyon ile batın içinde olabileceği düşünülmeli ve ekarte edilmelidir. Uterus dışında olan RİA yoğun iflamasyona bağlı olarak adezyonlara ve enfeksiyona sebep olabilmektedir.

Uterin perforasyona bağlı olarak batın içinde izlenen RİA laparoskopik ya da lararotomi yöntemi ile batına girilerek RİA alınmalıdır. Batın içindeki RİA enfeksiyon ve inflamasyona sebebiyet verebilmekte bunun sonucunda ciddi yapışıklıklar izlenebilmektedir. Özellikle bu durum bakırlı RİA'da daha fazla gözlenmektedir. Bağırsak hazırlığı yapılmalıdır. Bağırsak ve mesane perforasyonu gibi komplikasyonlar gelişebilmekte olup dikkatli olunmalıdır(Backman, 2004; Zeino,2011).

RİA takılmasından sonra menstrüel siklusta değişiklikler, dismenore, enfeksiyon gibi durumlar gelişebileceği hastaya anlatılmalı ve bunların çoğu nonstreoid antiiflamautar ilaçlarla (NSAİİ) ve antibiyotik tedavisi ile başarı elde edilmektedir. Yine hastaya levonorgestrel içeren hormonlu RİA'ların takılması sonrası ilk 6 ay lekelenme ve düzensizlik 6.aydan sonra amenore veya mentrüel dönemde kanamanın azalabileceği anlatılmalı ve hasta detaylı bilgilendirilmelidir. Enfeksiyon ise genellikle RİA takıldıktan sonra ilk 20 gün içinde daha fazla gelişmektedir. Bu durumla ilgili yapılan çalışmalarda tanısı konulmamış bir vajinal enfeksiyonun varlığı sonucu daha fazla olduğu düşünülmüş olup RİA öncesi cinsel yolla bulaşan hastalıklar taranması önerilmektedir. RİA kullanımı HIV gibi ve immünsuprese hastalarda kullanımının uygun olduğu bildirilmiştir. Apse olmayan pelvik enflamatuar hastalığı olan ve hastaneye yatışı olan hastalarda sistemik antibiyotik tedaviye olumlu cevap verdiği belirtilmiş olup bazı çalışmalarda iyileşmeyi yavaşlattığı belirtilse de hemen RİA' nın çekilmemesini destekleyen çalışmalar ağırlıktadır. RİA ile gelişen gebeliklerde dış gebelik ekarte edilmelidir. Eğer intrauterin bir gebelik varsa ve RİA ipi görülüyorsa 14. haftaya kadar çekilmesi önerilmekte olup RİA' nın çekilmesi düşük riskini, koryoamniyonit riskini ve gebelik kaybını azalttığı çalışmalarda gözlenmiştir. Yapılan bir çalışmada kavite içinde yerinde kalan RİA'nın

gebelik kayıp oranı %25 iken RİA'nın kalması sonucu kayıp oranının %54 olduğunu gösterilmiştir. Yerinde bırakılan RİA'nın fetal anomali riskinde artış yapmadığı izlenmiştir. İpi görülmeyen RİA'yı lokalize etmeye çalışarak çıkarmaya çalışmak düşükle sonuçlanma riskini çok artırmaktadır. Rahim içi araçları genellikle mentrüel siklusun sonuna doğru takılması önerilmiş olup bunun nedeni gebeliği dışlamak, uterusun yumuşak ve geniş olmasıdır. Enfeksiyon olmadığı düşünlen vakalarda düşük sonrası, küretaj sonrası ve doğumdan hemen sonra takılmasında herhangi bir sakınca yoktur(Tatum,1976; Bedranek, 2011; Tepper, 2013).

Sadece Progestin İçeren Kontraseptif Preparatlar

Bu grupta anlatılan preparatlarda oral alınan haplar, enjektabl formlar ve transdermal preparatlar yer almaktadır. Bunların asıl etki mekanizması LH hormonunun baskılanması ile ovulasyonun gerçekleşmesini engellemektedir. Bunun yanında sperm geçisini engellemek, endometrium tabakasını atrofiye uğratarak implantasyonu engellemektedir. Genellikle Depo metroksiprogesteron asetat(DMPA) dışında çoğu hemen geri dönüşümlüdür. Sadece progestin içeren prepatlarda kanamanın düzensizliği en belirgin olumsuz yönüdür. Bu durumda 1-3 ay arası kombine oral kontraseptif(OKS) kullanımı, 1-3 hafta boyunca arası sadece östrojen içeren preparat kullanımı ve NSAİİ tedavisi ile kanama düzeni sağlanabilmektedir. Sadece progestin içeren preparatlar karaciğer fonksiyonlarına, lipit metabolizmasına, glukoz düzeylerine, kan basıncı gibi faktörlere belirgin bir etkisi çalışmalarda gösterilmemiştir. Emziren kadınlar için son derece güvenli ve süt üretimine zararı olmayan güvenle kullanılabilecek yöntemlerdir. Depresyon ve DPMA ve progestin preparatları arasında ilişki tam olarak netleştirilmemiş olup sadece depresyon durumunda kullanımı varsa dikkat edilmeli gözetim altında olmalıdır. Bilinen asıl iki kontraendikasyonu ise gebelik ve meme kanseri durumudur. Net olmamakla birlikte üretici firmalar tarafından dış gebelik öyküsü varlığı ve tromboembolik hastalık varlığı durumunda önerilmemektedir(Dorflinger, 2002; Mansour, 2011).

Kombine Oral Kontraseptif Preparatlar

Günümüzde son derece yaygın olarak kullanılan KOK'lerin oral alım, transdermal yamalar, transvajinal halkalar şeklinde birçok preparatı mevcuttur. Kombine oral kontraseptif ilaçların(KOK) bir çok mekanizması mevcut olup asıl fertilizasyonu engelleyen mekanizması hipotalamik hipogonodotropin salgılayan faktörlerin baskılanması olup bundan sonra ise

FSH ve LH gibi hormonların salınımını engelleyerek ovulasyonun inhibisyonudur. KOK da bulunan progestinin LH baskılanması ile ovulasyon inhibe edilir servikal mukus artışı ile sperm geçişi engellenir ve endometrial atrofiye bağlı olarak implantasyonu engellemektedir. KOK da buluna östrojen etkisi ile FSH baskılanır ve ovulasyon engellenir ve endometrial tabakayı düzenleyerek kırılma kanamasını engellemektedir. İlaç alımının kesilmesi ile birlikte geri dönüşüm hemen sağlanmaktadır(Mansour, 2011).

KOK'ler Amerika'da en sık kullanılan korunma yöntemidir. Bir çok firma tarafından farklı çeşitlilikte de ürünleri mevcuttur. Etinil estradiol en sık kullanılan estrojendir. Bunun yanında progestin içeri olarak progesteron, spironolakton gibi birkaç çeşit progestin de östrojen içeri ile kombine edilmektedir. KOK'lerde bulunan progestinlerin çoğı testosteron ile ilişkili olup akne oluşumu ve HDL ve LDL düzeyini etkiler bu nedenle yapısal değişiklikler ile bu durum önlenmektedir. Drospirenon gibi yapısal olarak spironolaktona benzeyen progestinler antiandrojenik ve antimineralokortikoid özelliği mevcuttur. Su ve tuz tutulumunu azaltır bu sebeple karaciğer ve böbrek fonsiyon bozukluğu olan hastalarda kullanımı önerilmemektedir. KOK'lerin olumsuz etkinliklerini en aza indirmek için fertiliteyi engelleyen en az miktarda ve kırılma kanaması yapmayan en az dozlarda preparatlar kullanıma sunulmaktadır. KOK'lerin monofazik ve multifazik doz içeren preparatları mevcuttur. Bunlardan monofaziklerde progestin içeriği sabittir. Multifazik olanlarda ise progestin içeriği siklus boyunca değişkenlik göstermektedir. Multifazik preparatların asıl amacı gebelik oluşmasını engelleyen en düşük dozda progestin içeri sağlamaktadır. Siklus kontrolü açısından ise fark izlenmemiştir (Moreau,2007; Van Vliet, 2011).

KOK'lar genellikle menstrüel döngünün ilk gününde başlanmalıdır. Bu şekilde başlandığında ek korunma yöntemine gerek duyulmamaktadır. Diğer bir yöntem ise menstrüel döngüden bağımsız başlanır ve ilk bir hafta ek korunma yöntemi önerilir. Bu şekilde hızlı başlandığında kadında gebelik mevcut ise gebelik üzerinde teratojen değildir. Aynı gün alınması önerilir ve bir doz unutlursa o doz farkına varılınca hemen alınıp diğer doz ise aynı saatinde devam edilir. Birkaç doz unutulmuş ise ya hap tamamen bırakılıp o siklus ek korunma yöntemi kullanılır ya da yeni ilaca başlanıp ek 1 hafta korunma yöntemi kullanılması önerilmektedir (Nelson, 2011).

Kombine oral kontraseptif ilaçların kendine özgü yan etkileri mevcuttur. Bazı ilaçlar ile etkileşime girerek biyoyararlanımı düşmektedir.

Özellikle HIV tedavisinde kullanılan bazı ilaçlarla, ripampisin ve rifabütol gibi tüberküloz tedavisinde kullanılan ilaçlarla ve antikovülzan ilaçlarla etkileşime girebilmekte olup bu durumda genellikle KOK dışında başka yöntem kullanılması önerilmekte veya etinil estradiol gibi bileşimi olan ilaçlarla doz ayarlanması yapılması önerilmektedir. Yine obez kadınlarda KOK'lerin etkinliği ile ilgili yapılan çalışmalarda son derece etkin bulunmuş olup sadece transdermal yama şeklinde kullanılan preparatlarda etkinliğinin düştüğünü gösteren çalışmalar mevcuttur(Lopez,2010; Gaffield, 2011).

KOK'lerin bir çok sisteme etkileri mevcuttur. Metabolik etkilerinden özellikle karbonhidrat metabolizması üzerinde etkilidir. KOK'ler serum trigliserit düzeyini ve toplam kolestrol düzeyini artırdığı görülmüştür. Ancak bu etkileri çoğu zaman önemsiz olup çok ciddi etkileri ise izlenmediği çalışmalarda gözlenmiştir. Özellikle protein metabolizması üzerinde etkileri dikkat çekmekte olup fibrinojen ve pıhtılaşma faktörlerini östrojenin artırdığı gözlenmiş ve tromboza eğilimi artırmaktadır. Andojenik yan etkileri azaltır. Diyabet gelişme riskini artırmaz ve özellikle kilo ile ilgili kaygıları olan kadınlarda kilo artışına sebep olmadığını gösteren birçok çalışma da mevcuttur (Wallach, 2000; Kim, 2002; Gallo, 2014).

Özellikle kombine oral kontraseptif yöntemlerin kardiyovasküler sistem üzerinde etkileri de mevcuttur. Plazma renin anjiyotensin düzeyinde artışa sebep olmakla birlikte düşük doz KOK kullanımı sebebiyle genellikle hipertansiyona sebebiyet vermemektedir. Gestasyonel hipertansiyonu olan kadınlarda KOK'lerin kullanılmasına engel yoktur. 35 yaşından genç kontrollü hipertansiyonu olan kadınların KOK kullanılmasında engel yoktur ancak şiddetli hipertansiyon durumunda ve organ tutulumu durumunda ise önerilmemektedir. İnme öyküsü durumunda önerilmemektedir. Auralı migreni olan kadınlarda, fokal nörolojik değişiklikleri olan kadınlarda ve sigara kullanılan kadınlarda inme riski arttığı için önerilmemektedir. Auralı migreni olmayan fokal nörolojik değişiklikleri olmayan ve sigara içmeyen sadece migreni olan kadınlarda ise kullanılabileceği belirtilmiştir. Miyokard enfarktüs öyküsü olan kadınlarda önerilmemektedir. Östrojenin derin ven trombozu ve emboli riskini artırdığı bilinmektedir. Ancak dozların düşmesi ile bu risk çok düşüktür. 35 yaş üzerinde sigara kullanımı olan kadınlarda ise bu risk arttığı için önerilmemektedir. Emboli riski açısından ise en riskli grup trombofili bozukluğu olan kadınlardır (MacClellan, 2007; Margoli, 2007; Parkin, 2011).

KOK'ler kanser riskini artırmadığı yapılan birçok çalışma ile gösterilmiştir. Kaldı ki over ve endometrium kanseri açısından da riski azalttığı gösterilmiştir. KOK'lerin kullanım süresi uzadıkça bu endometrium ve over kanseri açısından koruyuculuğunu azalttığını gösteren çalışmalarda mevcuttur. Meme kanseri açısından ise riski artırıp artırmadığı konusunda net bir durum söz konusu değildir. Yapılan bir çalışmada KOK kullanımın benign meme hastalıklarını azalttığı bildirilmiştir.Benign hepatosellüler hastalıklarda ve hepatosellüler kanser durumunda ise kullanımı önerilmemektedir. Kombine oral kontraseptiflerin kadın için ise birçok kontrasepsiyon dışında faydası mevcuttur. Bunlar ayrıntılı olarak **Tablo 1** de gösterilmiştir (Vessey, 2007; Kapp, 2009; Tsilidis, 2011).

Tablo 1: Kombine oral kontraseptif ilaçların faydaları

-Menstrüel siklusta ve kanama miktarında düzelme
-Dış gebelik riskinde azalma
-Artmış kemik dansitesi
-Dismenorede düzelme
-Premenstrüel şikayetlerde azalma
-Endometrium ve over kanseri oranında azalma
-Akne oluşumunda azalma
-Benign meme hastalıklarında azalma

Enjekte Edilebilen Progestin İçeren Kontraseptif Preperatlar

İntramusküler olarak enjekte edilebilen 3 aylık iğne olarak bilinen depo metroksiprogesteron asetat (DMPA) 150 mg uzun yıllar toplumda çok sık kullanılmıştır. Son derece etkili bir yöntemdir. Diğer progestin içeren yöntemler gibi ovulasyon inhibisyonu, endometriumda atrofiye bağlı olarak implantasyonunu engeller ve servikal mukus artışını sağlamaktadır. İlk uygulama genellikle siklusun ilk 5 günü içinde uygulanmaktadır ve uygulama sonrası 1 hafta ek korunma yöntemine ihtiyaç duyulmamaktadır. Enjeksiyonun ikinci uygulanması öncesi gebelik testi genellikle önerilmektedir. DMPA gebelikte malformasyon riskini artırmadığı bildirilmiştir. 3 ay arayla yapılması önerilmektedir. Laktasyon üzerinde minimal etkilidir. Menstrüel döngüde kanamayı azalttığı için demir eksikliği anemisi oluşumunu ilk bir yıl sonunda ciddi şekilde azaltmaktadır. Diğer

progestinler gibi düzensiz menstrüel kanama yaygındır bu nedenle ilk bir yıl içinde yaklaşık kullananların %25 i yöntemi bırakmaktadır. Diğer yöntemler gibi bırakılmasını takiben hemen fertilite başlamamakta ve 1 yıl bazı kadınlar adet göremeyebilmektedirler. Kısa süre kullanımdan sonra gebelik planlayan kadınlar için uygun bir yöntem değildir. DMPA kardiyovasküler ve inme açısından kombine oral kontraseptiflere göre daha güvenlidir. Şiddetli hipertansiyon rahatsızlığı olan kadınlarda ise inme açısından DMPA kullanımı riskli bulunmuştur. Kemik mineral yoğunluğunda kayıp gelişmesine sebebiyet verebilmektedir. Kilo artışı ile ilişkisi mevcuttur (Gardner,1970; Cromer, 1994).

Bariyer Kontrasepsiyon Yöntemleri

Bu yöntemlerde erkek kondomu, kadın kondomu, diyafram ile birlikte spermisid ve servikal başlık yer almaktadır. Erkek kondomunun rezervuar ucuna spermisid eklenmesiyle etkinliği daha fazla arttığı gösterilmiştir. Erkek kondomunun kullanımı ile cinsel yolla bulaşan hastalıkların çoğu için koruyucudur ancak hpv gibi enfeksiyonlardn tamamen korumamaktadır. Lateks alerjisi olan kişiler için kuzu bağırsağından yapılan kondomlar etkilidir ve son zamanlarda sentetik antialerjik kondomlarda üretilmektedir. Bu kondomların ise en olumsuz yönü yırtılma oranı ve kayma riski daha fazladır (Gallo, 2006).

Kadın kondomunda çok fazla alternatif piyasada mevcut değildir.Açık halka vajinanın dışında kalır kapalı halka ise içeri yerleştirilmektedir. Erkek kondomu ile birlikte aynı anda kullanılmamalıdır çünkü aynı anda kullanım ile yırtılma ve kayma oranı daha fazla gösterilmiştir. İlişki sonrası çıkarılırken dikkat edilmeli etrafında döndürülmelidir. HIV gibi cinsel yolla bulaşan hastalıklara karşı koruyucu olduğu gösterilmiştir. Diyafram ile birlikte spermisid kullanımı ile daha etkilidir. Yerleştirilmesi açısından dikkat edilmeli küçük olduğunda kaymaya sebep olur fazla büyük olduğunda ise yerleştirme sırasında ağrı ve zorluk meydana gelmektedir. İlişkiden saatler öncesinde diyafram yerleştirilmektedir. 6 saatin üzerinde yerleştirme durumunda tekrar spermisid yerleştirilir. İlişkiden en az 6 saat çıkarılmamalıdır. Servikal başlıkta ise kullanım günümüzde çok tercih edilmemektedir. Silikon kauçuktan yapılan bu başlık denizci şapkası gibi şekli olan genişlemeye izin veren bir yapıya sahiptir. Uygun boyutlarda bile kullanımı sonrasında gebelik oluşma ihtimali diyaframdan daha yüksektir. Spermisidlerin ise krem, jel, suppozituar gibi birçok preparatı mevcuttur. Genellikle kombine

oral kontraseptif kullanımına başlandığında ilk bir hafta ek korunma yöntemi olarak daha fazla kullanılmakta olup reçetesiz satılmaktadır. Cinsel yolla bulaşan hastalıklara karşı koruyucuyulu yoktur. Spermisidler sperm geçisi için bir bariyer oluştururlar ve kimyasal etkileri sayesinde spermisidal etkileri mevcuttur. Kullanım şekli olarak ilişkiden kısa bir süre önce uygulanması ve etki süresi 1 saatten uzun değildir. İlişki sonrası en az 6 saat duş alınmamalıdır. Gebelik açısından yüksek başarısızlık sebebi uygun olmayan kullanıma bağlı olduğu belirtilmiştir. Düzenli ve uygun bile kullanım olsa diğer yöntemlere göre daha az etkili olduğu gösterilmiştir. Kullanımı sonrası gebelik gerçekleşirse teratojen etkinliğinin olmadığı belirtilmiştir. Çok kullanımı yaygın olmamakla birlikte kontraseptif süngerde gebelikten korunmak için kullanılan bir diğer yöntemdir. Herkese uygun olan bu sünger ilişkiden 24 saat önce yerleştirilmeli ve ilişki sıklığından bağımsız olarak kontrasepsiyon sağlar ve ilişkiden 6 saat sonra çıkarılmalıdır (Narrigan, 2006; Briggs, 2011).

Acil Kontrasepsiyon

Toplumda birçok kadın korunmasız ilişkiden sonra gebelikten korunmak için başvurmaktadır. Uygun kullanım sonrası çok başarılı bir şekilde korunma sağlanabilmekle birlikte acil kontrasepsiyon yöntemi rutin bir korunma yöntemi değildir. Acil kontraseptif yöntem olarak kombine oral kontraseptifler, sadece progestin içeren preparatlar, bakırlı RİA'lar ve progesteron antagonistleridir. Hormonlar acil kontraseptif yöntemlerden Yuzpe yöntemi olarak bilinen protokol en az 100 µgr etinil östradiol ve 0,5mg levonorgestrel acil kontrasepsiyon sağlamaktadır. İlk doz ilk 72 saat içinde alınmalıdır. İkinci dozu ise ilk dozdan 12 saat sonra alınmalıdır. Sadece progestin içeren haplarda ise 1,5mg levonorgestrel ya da 0,75 mg iki tablet levonrogestrel alınabilir. Bu protokolde ilk doz ilk 72 saat içinde alınmalı ve ilk dozdan 12 saat sonra alınmalıdır. Günümüzde ise progesteron reseptör antagonisti olan ulipristal asetat kullanımı yaygındır. Korunmasız ilişkiden sonra 120 saate kadar tek doz alınabilmektedir. Tüm bu hormonal protokollerde ovulasyon inhibisyonu ve geciktirilmesi asıl mekanizmadır. Ne kadar erken alınırsa etkinliği o kadar yüksektir. Acil kontrasepsiyona bağlı olarak gebelik gelişmesi durumunda ise fetal malformasyon ve gebelik komplikasyonları açısından ilişki belirtilmemiştir. Acil kontraseptif yöntem kullanımı sonrası bulantı ve kusma yaygın bir yan etkisi olup antiemetik kullanımı önerilmektedir (Ngai, 2005; Brache, 2010).

Emziren ve yenidoğum yapan hastalar için ovulasyon ilk 10 hafta olması beklenmemektedir. Ancak emzirme yöntemi güvenilir bir korunma yöntemi olarak görülmemektedir. Genellikle emziren anneler için sadece progestin içeren kontraseptif yöntemler önerilmektedir. Ayrıca RİA kullanımı da son derece yaygındır. Hormonal korunma yöntemi kullanan kadınlarda anne sütüne az miktarda geçiş olduğu izlenmiş olup bu geçen miktarın ise bebek için olumsuz yönü belirtilmemiştir. Erken postpartum dönemde venöz tromboemboli riski açısıdan kombine oral kontraseptiflerin kullanımı önerilmemektedir (Truitt, 2003).

Gebelikten korunma için bir başka yöntem ise cerrahi işlem ile sterilizasyondur. Bu yöntemin kalıcı bir yöntem olduğu geri dönüş ihtimalinin düşük olduğu ve kesinlikle bir daha çocuk düşünmeyen bireylere uygulanan cerrahi yöntemdir. Bunların içinde kadın sterilizasyonu , erkek sterilizasyonu mevcuttur. Kadın sterilizasyonunda birçok cerrahi yöntem mevcuttur. Tubaların kısmen veya tamamen çıkarılması söz konusudur. 35-44 yaş arasında kadınların en sık korunma yöntemi cerrahi sterilizasyondur. Cerrahi sterilizasyonun birçok tekniği mevcut olup genellikle sezeryan sırasında tubaların bağlanması veya herhangi bir zamanda laparoskopik yöntemle tubaların koterize edilmesi ve kısmen veya tamamen çıkarılması yöntemi daha fazla kullanılmaktadır. Dünya sağlık örgütü tarafından kontrasepsiyon yöntemleri etkinliğine göre gruplara ayrılmış olup **Tablo 2** de detaylı olarak daha etkili ve az etkili yöntemler gösterilmiştir (Monster, 2010; Trussel, 2011).

Tablo 2: Kontraseptif yöntemlerin etkinliğine göre sınıflandırılması

En etkili grup	Kadın sterilizasyonu Rahim içi araçlar(levonorgestrelli RİA, bakırlı RİA) Levonorgestrelli implantlar Erkek sterilizasyonu
Çok etkili grup	Kombine oral kontraseptif ilaçlar Vajinal halka Deri üzerine uygulanan yamalar DMPA Sadece progestin ilaç içeren preparatlar
Etkili grup	Kondom(Erkek ve kadın kondomu) Spermisidli diyaframlar Fertilite farkındalığı(standart günler , Ovulasyon günü takibi, Vücut sıcaklığı takibi)
En az etkiki grup	Kontraseptif süngerler Spermisidler
Korunma yönteminde sınıflandırılmayan	Geri Çekme yöntemi

KAYNAKLAR

Backman, T., Rauramo, I., Huhtala, S., & Koskenvuo, M. (2004). Pregnancy during the use of levonorgestrel intrauterine system. American journal of obstetrics and gynecology, 190(1), 50-54.

Bednarek, P. H., Creinin, M. D., Reeves, M. F., Cwiak, C., Espey, E., & Jensen, J. T. (2011). Immediate versus delayed intrauterine device insertion after uterine aspiration. Obstetrical & Gynecological Survey, 66(10), 624-625.

Brache, V., Cochon, L., Jesam, C., Maldonado, R., Salvatierra, A. M., Levy, D. P., ... & Croxatto, H. B. (2010). Immediate pre-ovulatory administration of 30 mg ulipristal acetate significantly delays follicular rupture. Human Reproduction, 25(9), 2256-2263.

Briggs, G. G. (2015). Commentary: New drugs in 2014 and pregnancy, lactation data. Family Practice News, 45(5), 12-14.

Cromer, B. A., Smith, R. D., Dwyer, J., Blair, J. M., & Brown, R. T. (1994). A prospective study of adolescents who choose among levonorgestrel implant (Norplant), medroxyprogesterone acetate (Depo-Provera), or the combined oral contraceptive pill as contraception. Pediatrics, 94(5), 687-694.

Dorflinger, L. J. (2002). Metabolic effects of implantable steroid contraceptives for women. Contraception, 65(1), 47-62.

Gaffield, M. E., Culwell, K. R., & Lee, C. R. (2011). The use of hormonal contraception among women taking anticonvulsant therapy. Contraception, 83(1), 16-29.

Gallo, M. F., Lopez, L. M., Grimes, D. A., Carayon, F., Schulz, K. F., & Helmerhorst, F. M. (2014). Combination contraceptives: effects on weight. Cochrane Database of Systematic Reviews, (1).

Gardner, J. M., & Mishell Jr, D. R. (1970). Analysis of bleeding patterns and resumption of fertility following discontinuation of a long acting injectable contraceptive. Fertility and sterility, 21(4), 286-291.

Jecht, E. W., & Bernstein, G. S. (1973). The influence of copper on the motility of human spermatozoa. Contraception, 7(5), 381-401.

Jones, J., Mosher, W. D., & Daniels, K. (2012). Current contraceptive use in the United States, 2006-2010, and changes in patterns of use since 1995 (No. 60). US Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Health Statistics.

Kapp, N., & Curtis, K. M. (2009). Hormonal contraceptive use among women with liver tumors: a systematic review. Contraception, 80(4), 387-390.

Lopez, L. M., Newmann, S. J., Grimes, D. A., Nanda, K., & Schulz, K. F. (2012). Immediate start of hormonal contraceptives for contraception. Cochrane Database of Systematic Reviews, (12).

MacClellan, L. R., Giles, W., Cole, J., Wozniak, M., Stern, B., Mitchell, B. D., & Kittner, S. J. (2007). Probable migraine with visual aura and risk of ischemic stroke: the stroke prevention in young women study. Stroke, 38(9), 2438-2445.

Mansour, D., Gemzell-Danielsson, K., Inki, P., & Jensen, J. T. (2011). Fertility after discontinuation of contraception: a comprehensive review of the literature. Contraception, 84(5), 465-477.

Margolis, K. L., Adami, H. O., Luo, J., Ye, W., & Weiderpass, E. (2007). A prospective study of oral contraceptive use and risk of myocardial infarction among Swedish women. Fertility and sterility, 88(2), 310-316.

Moreau, C., Trussell, J., Gilbert, F., Bajos, N., & Bouyer, J. (2007). Oral contraceptive tolerance: does the type of pill matter?. Obstetrics & Gynecology, 109(6), 1277-1285.

Mosher, W. D., & Jones, J. (2010). Use of contraception in the United States: 1982-2008. Vital and health statistics. Series 23, Data from the National Survey of Family Growth, (29), 1-44.

Narod, S. A., Dubé, M. P., Klijn, J., Lubinski, J., Lynch, H. T., Ghadirian, P., ... & Brunet, J. S. (2002). Oral contraceptives and the risk of breast cancer in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. Journal of the National Cancer Institute, 94(23), 1773-1779.

Narrigan, D. (2006). Women's barrier contraceptive methods: Poised for change. Journal of Midwifery & Women's Health, 51(6), 478-485.

Nelson, A. L. (2011). Folates for reduction of risk of neural tube defects: using oral contraceptives as a source of folate. Open Access Journal of Contraception, 137-150.

Ortiz, M. E., & Croxatto, H. B. (2007). Copper-T intrauterine device and levonorgestrel intrauterine system: biological bases of their mechanism of action. Contraception, 75(6), S16-S30.

Parkin, L., Sharples, K., Hernandez, R. K., & Jick, S. S. (2011). Risk of venous thromboembolism in users of oral contraceptives containing drospirenone or levonorgestrel: nested case-control study based on UK General Practice Research Database. Bmj, 342.

Tatum, H. J., Schmidt, F. H., & Jain, A. K. (1976). Management and outcome of pregnancies associated with the Copper T intrauterine contraceptive device. American journal of obstetrics and gynecology, 126(7), 869-879.

Tepper, N. K., Steenland, M. W., Gaffield, M. E., Marchbanks, P. A., & Curtis, K. M. (2013). Retention of intrauterine devices in women who acquire pelvic inflammatory disease: a systematic review. Contraception, 87(5), 655-660.

Truitt, S. T., Fraser, A. B., Grimes, D. A., Gallo, M. F., & Schulz, K. F. (2003). Combined hormonal versus nonhormonal versus progestin-only contraception in lactation. The Cochrane Database of Systematic Reviews, (2), CD003988-CD003988.

Trusell J: Contraceptive failure in the United States, Contraception70:89, 2011b

Trussell, J. (2001). Measuring the contraceptive efficacy of Persona1. Contraception, 63(2), 77-79.

Tsilidis, K. K., Allen, N. E., Key, T. J., Dossus, L., Lukanova, A., Bakken, K., ... & Riboli, E. (2011). Oral contraceptive use and reproductive factors and risk of ovarian cancer in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. British journal of cancer, 105(9), 1436-1442.

Van Vliet, H. A., Grimes, D. A., Lopez, L. M., Schulz, K. F., & Helmerhorst, F. M. (2011). Triphasic versus monophasic oral contraceptives for contraception. Cochrane Database of Systematic Reviews, (11).

Vessey, M., & Yeates, D. (2007). Oral contraceptives and benign breast disease: an update of findings in a large cohort study. Contraception, 76(6), 418-424.

Wai Ngai, S., Fan, S., Li, S., Cheng, L., Ding, J., Jing, X., ... & Chung Ho, P. (2005). A randomized trial to compare 24 h versus 12 h double dose regimen of levonorgestrel for emergency contraception. Human Reproduction, 20(1), 307-311.

Wallach, M., & Grimes, D. A. (2000). Modern oral contraception: updates from the contraception report. In Modern oral contraception: updates from the contraception report (pp. 286-286).

Zeino, M. Y., Wietfeldt, E. D., Advani, V., Ahad, S., Younkin, C., & Hassan, I. (2011). Laparoscopic removal of a copper intrauterine device from the sigmoid colon. JSLS: Journal of the Society of Laparoendoscopic Surgeons, 15(4), 568.

ANNE SESİ VE BEYİN GELİŞİMİ

Erdal HORATA

- Kurum Bilgisi: Ortopedik Protez Ortez Programı, Atatürk Sağlık Hizmetleri MYO, Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Afyonkarahisar/TÜRKIYE
- ORCID: 0000-0003-1359-228X
- Mail: erdalhorata@gmail.com

Abdullah ORTADEVECİ

- Kurum Bilgisi: Anatomi Anabilim Dalı, Tıp Fakültesi, Eskişehir Osmangazi Üniversitesi, Eskişehir/TÜRKİYE
- ORCID: 0000-0001-6575-5699
- Mail: abdullahortadeveci@gmail.com

GİRİŞ

Beyin gelişimi büyük ölçüde erken duyusal deneyimle şekillenir. Bununla birlikte, yeni doğan bebeğin beyninin, beynin erken yaşam programlamasına en duyarlı olduğu zamanda, anne seslerine maruz kalmasıyla şekillenip şekillenmediği, ne kadar erken ve ne ölçüde olduğu şu anda bilinmemektedir. Ancak bazı kanıtlar anne sesi, annenin anadili, müzik vb. uyaranların doğum öncesi ve doğum sonrası süreçlerde hem dil hem de beynin anatomik ve fonksiyonel gelişimi üzerinde etkili olabileceğini bizlere göstermektedir (Webb ve ark., 2015).

Anne Sesi, Fetüs ve Yenidoğan

Doğumdan önce maruz kaldığımız ilk akustik uyaranlardan biri annenin sesi ve annenin kalp atışlarının sesleridir. Fetüsler olarak, işitsel öğrenme ve zaten uteroda hafıza için önemli bir kapasiteye sahibiz. Özellikle annemizden gelen akustik ipuçlarına ayarlıyız. Önceki araştırmalar, annenin sesine yönelik doğuştan gelen tercihin beynin gelişimsel yörüngesini şekillendirdiğini öne sürüyor. Bu nedenle doğum öncesi anne sesine maruz kalma, beyne doğumdan hemen sonra konuşma bilgilerini işlemek ve depolamak için gerekli işitsel uygunluğu sağlayabilir (Benavides-Varela ve ark., 2011; DeCasper & Fifer, 1980; Moon ve ark., 2013; Webb ve ark., 2015).

Doğum öncesi anne sesine ve annenin kalp atışı seslerine maruz kalmanın, daha sonra işitme ve dil becerilerinin gelişimi için beyindeki nöral yolları açabileceğini gösteren kanıtlar vardır (Gómez ve ark., 2014). Örneğin, anne karnındaki düşük frekanslı anne kalp atışının periyodik olarak algılanması, fetüse önemli bir ritmik deneyim sağlar. Bu deneyim muhtemelen işitsel sürüklenme için nöral temeli ve anne-bebek etkileşimleri sırasında vokal, jest ve bakış iletişimi için gerekli olan eşzamanlılık becerilerini oluşturur (Webb ve ark., 2015).

İşitme sistemi, gestasyonel 3-6. haftalarda gelişimine başlar ve gebeliğin 25. haftasında işitme sisteminin temel gerekli yapıları tamamlanır. Bu nedenle bebekler, 25 haftalık gebelik süresi sonrasında anne karnındaki seslere tepki göstermeye başlar. Ayrıca bebekler doğumdan sonra annelerinin seslerini de tanıyabilmektedirler (Demir, 2020; Karagözoğlu, 2015).

Prematüre Yenidoğan

Gebeliğin 37. haftasından önce doğan bebekler prematüre olarak kabul edilir. Dünyada her yıl yaklaşık 15 milyon bebek prematüre bebek

doğmaktadır (Blencowe ve ark., 2012). Ülkemizde her sene 100.000 civarında prematüre bebek doğmakta ve bu bebeklerin beyinleri gerektiği kadar gelişmediği için işitme ve konuşma bozukluklarına yakalanma olasılıkları daha yüksektir (Karagözoğlu, 2015).

İşitme sistemine ait temel yapılar gebeliğin 25. haftasında gelişimini tamamlasa da nörosensöriyel yollar gelişimini daha geç tamamlamaktadır ve hamileliğin son dönemleri bu gelişim açısından önemlidir (Demir, 2020).

Erken doğan bebekler, yenidoğan yoğun bakım ünitelerinde, postnatal bakım koşulları nedeniyle telefon, çağrı cihazı, vantilatör, alarm gibi çok fazla gürültüyle karşılaşmaktadır. Prematüre bir bebek bu gürültülü ortama maruz kaldığında işitsel gelişimi durur. Prematüre doğum ve yenidoğanın bakım koşullarının, prematüre bebeklerin algı ve davranış gelişimi, artikülasyon, dil ve konuşma bozuklukları yaşamaları üzerinde etkili olduğu gösterilmiştir (Barre ve ark., 2011). Bu nedenle yenidoğan yoğun bakım ünitelerinin de bebeğin işitme sistemini iyileştirmeye yardımcı olacak şekilde düzenlenmesi gerekir. Bu gelişimin desteklenmesi için çocuğun annesinin sesini duymasına izin verilmelidir. Annesinin sesini duyamayan bebeklerin işitsel korteks ile konuşma ve dil gelişiminin olumsuz etkilendiği tespit edilmiştir (Fifer, 2002).

İşitme sisteminin gelişimi açısından oldukça önemli olan gebeliğin son haftalarını anne karnında geçiremeyen prematüre yenidoğanları kapsayan farklı çalışmalarda bu bebeklerin işitsel korteksleri ve diğer beyin bölgelerindeki gelişim kusurları ortaya koyulmuştur. Web ve arkadaşları prematüre (25-32 haftalar arasında doğan) 40 bebeği incelemişler ve yeni doğanları, anne seslerinin (annelerinin sesi ve kalp atışı) ses kayıtları veya hastane ortam gürültüsüne rutin olarak maruz kalma şeklinde 2 gruba ayırmışlardır. Kraniyal ultrasonografi ölçümleri yaklaşık 1 aylıkken yapılmış ve annelerinin seslerine maruz kalan yenidoğanların, standart bakım alan kontrol yenidoğanlarla karşılaştırıldığında, bilateral olarak önemli ölçüde daha büyük işitsel kortekse sahip oldukları gösterilmiştir (Webb ve ark., 2015). Bu çalışma küvözde geçirilen sürede anne sesinin önemini ortaya koymaktadır. Ancak tüm bu gözlemler sinir sisteminin gelişim sürecinin sadece anne sesiyle başladığı anlamına gelmemektedir. Doğmamış bebeğin hamilelik sırasında alışık olduğu farklı bir sesin kullanılması, ister babanın sesi olsun, isterse başka bir kişinin sesi olsun, benzer şekilde etkilemesi söz konusu olabilir.

Fetüsün doğum öncesindeki (gebelik dönemindeki) deneyimleri de dil algıları ve becerileri üzerinde etkili olmaktadır. Doğumdan hemen sonra

yapılan davranışsal araştırmalar bebeklerin annelerinin sesini zaten tanıdıklarını göstermektedir (DeCasper & Fifer, 1980). Dolayısıyla bu yeterlilik, en azından kısmen, gebeliğin son haftalarında edinilen bir aşinalık duygusuna dayanmalıdır. Annenin sesi, farklı mekanizmalar yoluyla bebeklerin beyin tepkilerini etkileyebilir. Anne sesi, farklı bellek bileşenlerini (epizodik, anlamsal, duygusal vb.) tetikleyebilen ve bu sesle bağlantılı olarak daha önce deneyimlenen yüzler ve duygularla çağrışımlar ortaya çıkarabilen tanıdık bir uyarandır. Genellikle besleme ve yatıştırma ile ilişkilendirildiği için, annenin sesi olumlu duygusal tepkilere neden olabilir. Son olarak, bebeğin çevresinde göze çarpan bir uyaran olduğu için, aynı zamanda dikkati ortaya çıkarabilir ve konuşma işlemeyi kolaylaştırabilir. Bu farklı faktörlerin katkısını ayırmak zordur. Bu, bebeğin uyanıklığına ve önceki deneyimlerine bağlı olarak bir bebekten diğerine farklılık gösterebilir (Dehaene-Lambertz ve ark., 2010). Moon ve arkadaşları, yaptıkları başka bir çalışma ile anne karnında ortam diline maruz kalmanın doğum sonrası fonetik algıyı değiştirdiği hipotezini test etmişler ve bunun için yenidoğanların kendi ana dillerinden ve ana dili olmayan başka bir dilden bir kategorideki sesli harflere nasıl tepki verdiklerine bakarak doğum öncesi öğrenme gösterip göstermediklerini görmeyi amaçlamışlardır. Tahmin edildiği gibi, bebekler tanıdık olmayan -anadili olmayan- dile daha yüksek ortalama emme ile yanıtı vermişlerdir. Bu sonuçlar fetüslerin anne karnında maruz kaldıkları ortam dilinin, anadil algısını fonetik düzeyde etkilemeye başladığını ve yenidoğanların konuşma seslerini algılamalarının zaten bir dereceye kadar öğrenmeyi yansıttığını göstermektedir (Moon ve ark., 2013). Byers-Heinlein ve arkadaşları da bilingual (iki dilli) dil edinimine yönelik ilk adımların, doğumla birlikte başladığını ortaya koymuşlardır. Yeni doğanların İngilizce'ye karşı Tagalogca (Filipinler'de en çok konuşulan Filipin dili) tercihleri test edildiğinde, anneleri hamilelik sırasında yalnızca İngilizce konuşan yenidoğanların güçlü bir İngilizce tercihi sergiledikleri görülmüştür. Buna karşılık, anneleri hamilelik sırasında düzenli olarak hem İngilizce hem de Tagalogca konuşan yenidoğanlar, her iki dili de eşit derecede tercih etmişlerdir. Bu sonuçlar, doğum öncesi iki dilli maruziyetin bebeklerin tercihlerini etkilediğini göstermektedir. En başından beri tek dilli edinimi destekleyen aynı algısal ve öğrenme mekanizmalarının iki dilli edinimi desteklemek için de mevcut olduğunu göstermektedir. Ayrıca, gebelik boyunca iki dile maruz kalan bebeklerin doğumda iki dilli edinim sürecine zaten başladıklarını doğrulamaktadır (Byers-Heinlein ve ark., 2010). Yani dil öğrenimi aslında anne karnında başlar. Ayrıca bu bulgular, gelişmekte olan fetüs için hangi seslerin mevcut olduğu, bunların gelişen beyin tarafından nasıl

işlendiği ve gelişim sırasındaki daha fazla deneyimin hem tipik olarak gelişen çocuklarda hem de klinik popülasyonlarda algıyı nasıl şekillendirmeye devam ettiği ile ilgili soruları gündeme getirir.

Dil algısı ve gelişimi hakkında yapılan davranışsal çalışmaların doğum öncesi deneyimin önemini vurgulamasının yanında Gómez ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışma, insan beyninin, dil algısını ve edinimini şekillendiren hece yapısıyla ilgili erken, deneyimden bağımsız, dilsel önyargılara sahip olduğunu da göstermektedir. Diller arasında sıklıkla tercih edilen bazı heceler olduğunu ve bu tercihlerin bazı öncüllerinin yaşamın erken dönemlerinde zaten mevcut olup olmadığını incelemişlerdir. Yeni doğanların beyin tepkileri, dilsel deneyimleri çok az olmasına veya hiç olmamasına rağmen, blif, bdif ve lbif gibi hecelere tepki verdiklerini göstermektedir (yetişkinlerin tercih kalıplarıyla tutarlı bir şekilde). Araştırmacılar bu erken - muhtemelen evrensel- önyargının dil edinimini şekillendirmeye yardımcı olduğunu tahmin etmektedir. Bu üç tür heceyi dinleyen yeni doğan bebekler (2-5 günlük), beyin sol yarımkürelerinin temporal-perisilvian alanlarında (yetişkinlere uygun şekilde) belirgin hemodinamik tepkiler sergilemişlerdir (Gómez ve ark., 2014).

Türümüzde dilin nasıl ortaya çıktığını anlamak, insan beyninin konuşma işleme konusundaki ilk uzmanlaşmasının ayrıntılı bir araştırmasını gerektirir. Bu nedenle dil gelişimi hakkında yapılan davranışsal çalışmaların yanında, görüntüleme çalışmaları da dil gelişimi, çevresel uyaranlar ve beyin gelişimini anlama konusunda bize önemli bilgiler sunmaktadır. Dehaene-Lambertz daha önceki bir Fonksiyonel Manyetik Rezonans Görüntüleme (fMRI) çalışmasında bebekler kendi ana dillerinde cümleleri dinlerken yetişkinlere benzer sol taraflı bir perisilvian alan ağının zaten aktif olduğunu göstermiştir (Dehaene-Lambertz, 2000). Daha sonraki bir çalışmalarında ise iki aylık bebeklerde konuşma veya müzik dinlerken beyin aktivitesinin organizasyonunu incelemek için fMRI kullanmışlardır. Ayrıca bebeklerin bilinmeyen bir sese göre annelerinin sesine nasıl tepki verdiklerini de araştırmışlardır. Çalışmada sağlıklı, zamanında doğan bebekler yaklaşık iki buçuk aylıkken test edilmiş ve üç tür uyaran (müzik "Mozart", annenin konuşması ve yabancının konuşması) iki farklı biçimde (tekrarlanan veya değişen koşullar) kaydedilmiştir. Rastgele etki analizi, annenin veya bir yabancının sesindeki aktivasyonda önemli bir farklılık göstermemesine rağmen, bebeklerin annelerinin sesini tanıyabildiği bilinmektedir. Annenin sesi, ön prefrontal korteks ve sol arka temporal bölgede bilinmeyen bir sese göre daha güçlü aktivasyonlar ortaya çıkarırken, yabancı sesinde ise orbito-

frontal bölge, putamen, amigdala'daki daha düşük bir aktivasyon seviyesi ortaya çıkarmıştır. Ayrıca, annenin sesini dinlerken, duygusal işlemeyle ilgili alanlar (amigdala, orbito-frontal korteks) dahil olmak üzere çeşitli alanlarda aktivasyon modüle edilmiştir (Dehaene-Lambertz ve ark., 2010).

SONUÇ

Mevcut sonuçlar açıkça göstermektedir ki, annenin sesinin duygu ve iletişimle ilgili birçok beyin bölgesi üzerinde ve aynı zamanda sol hemisferik dil ağı üzerinde (özellikle arka temporal bölge) güçlü bir etkisi olduğu kadar, öğrenmenin de bebeğin beyin ağlarının yapılandırılmasında önemli bir rol oynadığını göstermektedir.

Doğumdan hemen sonra anne sesine verilen nöral tepkiyi inceleyen bu çalışmalar, tercihen sol tarafta arka temporal bölgelerde ve ayrıca amigdala ve orbito-frontal korteks dahil olmak üzere duygusal işlemeyle ilgili beyin alanlarında aktivasyon olduğunu ortaya koymuştur (Dehaene-Lambertz ve ark., 2010). Benzer şekilde, yenidoğanlar annelerinin sesini dinlediğinde dille ilgili kortikal bölgelerde aktivasyon olurken, bir yabancının sesinin beynin daha genel bölgelerini harekete geçirdiği görüldü. Ayrıca term yenidoğanların fetüs olarak maruz kaldıkları tanıdık ve yabancı seslere farklı tepkiler verdikleri için anne seslerine nöral tepkinin deneyime bağlı olduğu gösterilmiştir, bu da doğum öncesi maruziyet miktarı ile beyin aktivitesi arasında bir ilişki olduğunu düşündürmektedir (Dehaene-Lambertz ve ark., 2010; Fifer, 2002; Webb ve ark., 2015). Birlikte ele alındığında, bu kanıtlar, annenin sesinin beynin işitsel ve dil alanlarının erken şekillenmesinde özel bir rol oynadığını göstermektedir.

Sonuç olarak; elimizde bazı kanıtlar olsa da, erken beyin gelişimi ile ilgili daha birçok soru araştırmacılar tarafından yanıtlanmayı beklemektedir; bebeğin dil ve beyin gelişimi üzerine etkili olan çevresel faktörler (Anne sesi-yabancı sesi-müzik vb.), anne sesinin bebeklerin beyin tepkilerini etkileme mekanizmaları, anne sesinin işitsel korteks dışında etki ettiği beyin bölgeleri vb.

KAYNAKLAR

Barre, N., Morgan, A., Doyle, L. W., & Anderson, P. J. (2011). Language abilities in children who were very preterm and/or very low birth weight: a meta-analysis. J Pediatr, 158(5), 766-774.e761. https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2010.10.032

Benavides-Varela, S., Gómez, D. M., Macagno, F., Bion, R. A., Peretz, I., & Mehler, J. (2011). Memory in the neonate brain. PLoS One, 6(11), e27497.

Blencowe, H., Cousens, S., Oestergaard, M. Z., Chou, D., Moller, A.-B., Narwal, R., . . . Say, L. (2012). National, regional, and worldwide estimates of preterm birth rates in the year 2010 with time trends since 1990 for selected countries: a systematic analysis and implications. The lancet, 379(9832), 2162-2172.

Byers-Heinlein, K., Burns, T. C., & Werker, J. F. (2010). The roots of bilingualism in newborns. Psychological science, 21(3), 343-348.

DeCasper, A. J., & Fifer, W. P. (1980). Of human bonding: Newborns prefer their mothers' voices. Science, 208(4448), 1174-1176.

Dehaene-Lambertz, G. (2000). Cerebral specialization for speech and non-speech stimuli in infants. Journal of Cognitive Neuroscience, 12(3), 449-460.

Dehaene-Lambertz, G., Montavont, A., Jobert, A., Allirol, L., Dubois, J., Hertz-Pannier, L., & Dehaene, S. (2010). Language or music, mother or Mozart? Structural and environmental influences on infants' language networks. Brain and Language, 114(2), 53-65. https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.bandl.2009.09.003

Demir, B. (2020). Prematüre Retinopati Tanısı Almış Yenidoğanların İşitme Tarama Sonuçları [Master, Hacettepe University]. Ankara. http://www.openaccess.hacettepe.edu.tr:8080/xmlui/bitstream/handle/11655/22172/26-Bar%c4%b1%c5%9f%20Demir%20-%20Y%c3%bcksek%20Lisans%20Tezi..pdf?sequence=4&isAllowed=y

Fifer, W. P. (2002). The Fetus, the Newborn, and the Mother's Voice. In The Infant and Family in the Twenty-First Century (1st ed.). Taylor & Francis Books.

Gómez, D. M., Berent, I., Benavides-Varela, S., Bion, R. A., Cattarossi, L., Nespor, M., & Mehler, J. (2014). Language universals at birth. Proceedings of the National Academy of Sciences, 111(16), 5837-5841.

Karagözoğlu, M. (2015). Erken Doğan Bebeklerde Annelerinin Sesi Beyin Gelişimini Etkiliyor! (04.03.2023: https://evrimagaci.org/erken-dogan-bebeklerde-annelerinin-sesi-beyin-gelisimini-etkiliyor-3389)

Moon, C., Lagercrantz, H., & Kuhl, P. K. (2013). Language experienced in utero affects vowel perception after birth: A two-country study. Acta paediatrica, 102(2), 156-160.

Webb, A. R., Heller, H. T., Benson, C. B., & Lahav, A. (2015). Mother's voice and heartbeat sounds elicit auditory plasticity in the human brain before full gestation. Proceedings of the National Academy of Sciences, 112(10), 3152-3157. https://doi.org/doi:10.1073/pnas.1414924112

PSİKİYATRİ ALANINDA GÜNCEL BİR KAVRAM: NÖROÇEŞİTLİLİK

Ersel BULU

- Kurum Bilgisi: Ruh Sağlığı ve Hastalıkları, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, İstanbul/TÜRKİYE
- ORCID: 0000-0002-6845-1495
- Mail: erselbulu@gmail.com

Nöroçeşitlilik Paradigması Üzerine Bir İnceleme

Psikiyatri, insan zihninin karmaşık yapısını ve çeşitli zihinsel durumları anlamaya yönelik, sürekli gelişen bir bilim dalıdır. Bu evrimsel yolculukta, "Nöroçeşitlilik" kavramı, son yıllarda psikiyatri alanında dikkat çeken bir paradigma olarak öne çıkmaktadır. Nöroçeşitlilik/nörodiverjans kavramının psikiyatri pratiğine entegrasyonu, bireylerin zihinsel işleyişindeki doğal çeşitliliklere daha geniş bir çerçeveden bakmayı sağlamaktadır. Bu durum tanı ve tedavi yöntemlerinde önemli bir paradigma değişimine işaret etmektedir. Bu yeni perspektif, özellikle otizm spektrum bozukluğu (OSB) ve dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozuklukları (DEHB) gibi nörogelişimsel bozukluk olarak adlandırılagelmiş durumlarla ilgili tedavi ve destek hizmetlerinin yeniden düşünülmesini gerektirir (Dwyer, 2022).

Nöroçeşitlilik kavramı, klinik uygulamalarda bireylerin kişisel güçlü yönlerine ve potansiyellerine odaklanılmasını teşvik eder. Böyle bir yaklaşım standart tedavi protokollerinin ötesine geçen, bireyselleştirilmiş müdahalelerin geliştirilmesini de zorunlu kılmaktadır. Bu bağlamda, nöroçeşitlilik üzerine yapılan araştırmalar, psikiyatrik tanı ve tedavi süreçlerinde bireysel farklılıkların daha derinlemesine anlaşılmasına olanak tanır. Böylece, psikiyatri alanında çalışan profesyoneller, her bireyin kendine özgü zihinsel yapısını ve bu yapının bireyin yaşam kalitesi ve toplumsal katılımı üzerindeki etkilerini daha iyi değerlendirebilirler. Nöroçeşitlilik kavramının benimsenmesi, psikiyatrik bozuklukların sosyal stigmatizasyonunun azalmasına ve bireylerin kendi zihinsel işleyiş biçimlerini daha pozitif bir şekilde benimsemelerine katkıda bulunabilir (Chapman, 2021).

Nörogelişimsel Bozukluklar

Nörogelişimsel bozukluklar (NB), merkezi sinir sisteminin gelişimindeki sapmalar sonucu ortaya çıkan; bireylerin davranışsal, bilişsel ve sosyal yeteneklerini etkileyen geniş bir spektrumdaki bozuklukları kapsar. Bu bozukluklar, genellikle çocukluk döneminde tanımlanır ve bireylerin yaşamının ilerleyen dönemlerinde de devam edebilir. Nörogelişimsel bozukluklar arasında OSB, DEHB, öğrenme güçlükleri, iletişim bozuklukları, motor beceri bozuklukları ve Tourette sendromu gibi durumlar yer alır (Rutter, Kim-Cohen, & Maughan, 2006). NB'ın etiyolojisi karmaşıktır ve yüksek oranda genetik bileşen içerir. Fetal Alkol Sendromu, mikrodelesyon

sendromları gibi nadir durumlarda tek bir ana nedenden de kaynaklanabilirler. Bahsedilen hastalıkların gelişiminde çoğunlukla bir genetik yatkınlık, çevresel faktörler ve bu iki etmenin etkileşimi gibi çeşitli faktörlerin rol oynadığı düşünülmektedir (Lichtenstein, Carlström, Råstam, Gillberg, & Anckarsäter, 2010).

Bu bozukluklar, erken yaşta başlayan belirgin nörobilişsel eksikliklerle karakterizedir. Semptomlar, hasta olgunlaştıkça değişiklik göstermesine rağmen, genellikle sabit bir seyir izler. Fakat istisna durumlar da mevcuttur; örneğin, tik bozuklukları ergenlik sonrası ortadan kalkabilir veya DEHB'nin motor semptomları çocuklukta baskın görünürken ilerleyen yaşlarda dikkat eksikliği bulguları ön plana çıkabilir. Ayrıca hastalıkların semptomları arasında yüksek derecede örtüşme görülür ve eştanı olasılığı oldukça yüksektir. Aynı zamanda tedaviye yanıt ve ilaç yan etkileri açısından hastalar arası farklılıklar da sık görülmektedir (Rutter, 2011). Erken tanı ve müdahale, nörogelişimsel bozuklukların yönetiminde kritik bir öneme sahiptir. Çünkü semptomların bireylerin sosyal ve akademik başarısı üzerinde uzun vadeli kümülatif etkileri olabilir. Erken müdahale programları, bireylerin potansiyellerini en üst düzeye çıkarmalarına ve zorluklarının üstesinden gelmelerine yardımcı olabilir (National Collaborating Centre for Mental, 2009).

NB'ın tedavisi multidisipliner bir yaklaşım gerektirir ve bireyin ihtiyaçlarına göre özelleştirilmelidir. Örneğin, Tourette Sendromu hastalarında metilfenidat gibi psikostimülanlar komorbit DEHB semptomlarını azaltırken, tiklerin sıklığını ve şiddetini artırabilir. Ayrıca genetik sendromlara bağlı nörogelişimsel hastalıklarda organ yetmezlikleri görülebileceği için hastaların psikiyatrik ilaçlara duyarlılıkları farklılık gösterecektir. NB'ın psikoterapötik tedavileri arasında davranışsal terapiler, konuşma ve dil terapisi, mesleki terapi ve uygun durumlarda farmakolojik tedavi yer alır. Ayrıca, eğitimde özel destek ve düzenlemeler, bireyin öğrenme ve sosyal etkileşim becerilerini geliştirmek için önemlidir (Thapar, Cooper, & Rutter, 2017).

Nöroçeşitlilik Kavramının Gelişimi

Nöroçeşitlilik kavramının kökenleri, 1990'ların sonlarında, sosyal bilimci Judy Singer tarafından ortaya atılmıştır. Singer, bu terimi ilk olarak 1997 yılında, otizm spektrumu üzerine online destek grupları hakkında yazdığı tezinde kullanmıştır. Nöroçeşitlilik, başlangıçta otizmle ilişkilendirilse de zamanla DEHB, disleksi ve diğer nörogelişimsel durumları

da kapsayacak şekilde, bireylerin beyin yapısı ve işleyişindeki doğal çeşitliliği vurgulayan bir paradigma olarak genişledi. Singer'in çalışması, toplumun nörodiverjan bireylere daha fazla kabul ve uyum sağlaması gerektiği mesajını yayarak, sosyal bir hareketin fitilini ateşledi. Bu hareketin uzun vadeli hedefi, nörodiverjan bireylerin toplumdaki algısını değiştirmek ve topluma dahil edilmesini kolaylaştırmaktır (Botha et al.).

Nöroçeşitlilik insanın bilişsel çeşitliliğini biyolojik çeşitlilik ve azınlık politikası bağlamında değerlendirerek hem güçlü bir tıbbi model hem de güçlü bir sosyal model arasında konumlandırır. Bu perspektif, çeşitli zihinsel işleyiş biçimlerinin ve öğrenme stillerinin toplum için stratejik bir kaynak oluşturduğunu öne sürmektedir. Tıbbi modelin aksine, nöroçeşitlilik yaklaşımı, bireylerin kendilerini "normal" bireylere dönüştürme çabalarının bireyler için zorlayıcı ve zararlı olabileceğini kabul eder. Özellikle otizm spektrumundaki bireylerin farklılıklarını "kamufle etme" veya "maskeleme" çabalarının tükenmişlik, anksiyete, depresyon ve hatta intihar eğilimi gibi ciddi olumsuz sonuçlara yol açabileceği belirtilmiştir. Tüm bunlar, tıbbi modelin temel hedeflerini ve normalleştirme yaklaşımını sorgulamaya yönelik ciddi soruları gündeme getirmektedir (Chapman, 2021).

Bu yaklaşımda, yukarıda bahsedilen psikiyatrik durumlardan kaynaklanan farklılıkları iyileştirme girişimleri, kişinin cinsiyetini veya etnik kökenini "iyileştirmek"le aynı düzlemde değerlendirilir. Nöroçeşitlilik kapsamında, tıpkı "doğru" bir cinsiyet veya etnik köken olmadığı gibi, "normal" veya "doğru" bir zihin türü de yoktur. Nöroçeşitlilik hareketi, psikiyatrik semptomları “hastalık” yerine “farklılık” olarak yeniden tanımlamayı amaçlayan sosyal bir paradigma sunar. Modern toplumun, sosyal etkileşim beklentilerinin nörobilişsel farklılıkların engellilik olarak tanımlanmasına yol açtığını ve bu beklentilerin değiştirilmesiyle algılanan engelliliğin azaltılabileceğini öne sürer. Özetle, tedaviye veya iyileştirmeye odaklanmak yerine, toplumsal kabulun ve uyumun önemini vurgular. Bu bakış açısı, bireylerin kendilerini olduğu gibi kabul etmelerini ve toplumun da bu farklılıkları anlayıp kabullenmesini teşvik eder (Sonuga-Barke et al., 2024).

Otizm ve DEHB’nin Yeniden Değerlendirilmesi

Nöroçeşitlilik hareketi, NB’ın arasında özellikle OSB ve DEHB’li bireyleri içermektedir. OSB sosyal etkileşim ve iletişimde kısıtlılık, sosyal ilişki kurmakta güçlük, streotipik davranışlar, zihinsel esneklikte azalma, empati güçlüğü gibi semptomlarla kendini gösterir. OSB’nin temel olarak sosyal bilişsel yeteneklerdeki bozulmalardan kaynaklandığı düşünülmektedir.

DEHB ise dikkati başlatmakta ve sürdürmekte güçlük, dışsal uyaranlarla dikkatin kolay dağılması, planlama ve organizasyon yeteneğinde eksiklik ile yerinde duramama, başkasının sözünü kesme, dürtüsel davranışlar gibi semptomların birleşimiyle karakterize bir bozukluktur. Dikkatsizliğin baskın olduğu, aşırı hareketlilik/dürtüselliğin baskın olduğu ya da bileşik görünüm şeklinde alt tipleri vardır (American Psychiatric Association, 2013).

Nöroçeşitlilik hareketi OSB'ye bağlı sosyal iletişim becerilerindeki eksiklikler, DEHB'ye bağlı artmış motor hareketlilik gibi semptomları hastalık olarak kabul etmeyip, bunların normal kabul edilmesini önerir (Chapman & Botha, 2023). Nöroçeşitlilik hareketi tarihsel olarak, antipsikiyatri akımı ve engellilik hakları hareketi gibi hareketlerle paralellikler gösterir ve bazı durumlarda bu hareketlerden ilham almaktadır. OSB'li bireyler tarafından başlatılan hareket, zamanla genişleyerek genel olarak zihinsel bozukluklar olarak sınıflandırılan birçok durumu kapsar hale gelmiştir. Bu hareketin savunucuları bilişsel çeşitliliğin, biyoçeşitliliğin değerli bir parçası olduğunu ve bu farklılıkların toplum tarafından "düzeltilme" çabasının yanlış olduğunu vurgularlar (Sonuga-Barke et al., 2024).

Evrimsel Psikiyatrinin Nörogelişimsel Bozukluklara Dair Açıklamaları

Ana akım psikiyatrik araştırmalar genellikle tedavi amacıyla teşhis edilen durumların altında yatan mekanik nedenleri arar. Bu nedenler genetik mutasyonlar ve beyin nörokimyasındaki değişiklikler gibi biyolojik etkenler veya stres ve toksin maruziyeti gibi çevresel etkenler olabilir. Buna karşılık Evrimsel Psikiyatri (EP), patolojilere "nihai" düzeyde bir açıklama yapar (Mayr, 1961). Yani, doğal seçilim yoluyla şekillenen evrim sürecini inceleyerek, mevcut durumların potansiyel adaptif fonksiyonlarını ve modern çevreyle uyumsuzluklarını ortaya çıkarır. Psikiyatrik rahatsızlıkların yaygın, kalıtsal ve zararlı olduğu paradoksu geniş çapta kabul edilmektedir. Bu açıdan bakıldığında, doğal seçilimin sorumlu genetik varyantları ortadan kaldırması ve tüm insanların ideal zihinsel koşullara sahip olması gerekirdi (Hunt & Procyshyn). Fakat ruhsal hastalıkların yaygınlığı ve çeşitliliği değerlendirildiğinde, "ideal" bir zihinsel koşuldan bahsedilememektedir.

EP araştırmacıları çeşitli psikiyatrik semptomların ve durumların süregelmesine ilişkin çeşitli açıklamalar önermişlerdir. Örneğin, DEHB "evrimsel uyumsuzluk" açıklaması için örnek teşkil etmektedir. Yüksek psikomotor aktivite seviyeleri ve hızla dikkati değiştirme eğilimi, atalarımız

için çevrelerinde uyum sağlayıcı olabilirken, bu özellikler daha hareketsiz modern yaşamda zorluklar olarak deneyimlenebilir. Başka bir örnek ise hafif-orta düzey anksiyete bozukluğu belirtileri, belirli tehditler karşısında çok önemli, hayat kurtarıcı sinyaller olabilirler. Fakat bu hayat kurtarıcı sinyaller modern çevrede hastalık yaratacak şekilde yanlış yorumlanabilir (Austad, 2020). EP odaklı bir bakış açısı benimsemenin sonucu, varsayılan belirli bilişsel işlev bozukluklarını farklılıklar olarak yeniden düşünmek ve bunların potansiyel işlevsel değerlerinin farkına varmaktadır (Hunt & Procyshyn).

Evrimsel Psikiyatrinin Otizm Üzerine Teorileri

Sosyal etkileşim, iletişim problemleri ve anormal davranış paternlerinin kombinasyonu ile karakterize edilen otizm, yüksek düzeyde fenotipik ve etiyolojik bir heterojeniteye sahiptir. Ayrıca düşük üreme başarısı göz önüne alındığında otizm, EP teorileri için karmaşık bir durum ortaya sunmaktadır. Bununla birlikte, önerilen EP açıklamaları otizmli bireylerin yaşadığı sosyal zorlanmaları, bu kişilerin farklı bilişsel özelliklerinin bir maliyeti olarak değerlendirmektedir (Ploeger & Galis, 2011).

Klinik psikolog Simon Baron-Cohen, otizmin patolojikleştirilmesine uzun bir zamandır karşı çıkmaktadır (Baron-Cohen, Wheelwright, Skinner, Martin, & Clubley, 2001). Otizme bağlı ortaya çıkan özelliklerin yarattığı negatif çağrışımların, nötr ifadelere dönüştürülmesi gerektiğini belirtmiştir. Örneğin "obsesif davranışlar" tanımını "tekil bir fikre odaklanma" olarak tanımlamayı önermiştir. Ayrıca, adlandırma olarak "otizm spektrum bozukluğunun" yerine "otizm spektrum durumu" tanımı kullanılması çağrısında bulunmuştur. Baron-Cohen tarafından ortaya atılan "empati kurma-sistemleştirme" teorisi, otizmin "insan ve sistem odaklı biliş" boyutunda uç bir konumu yansıttığını söylemektedir. Böylelikle de otizmli bireylerin kurala dayalı sistemleri anlamada güçlü yönlere sahip olduğunu öne sürmektedir. Bu teoriyi destekleyen durumlar otizmli kişilerin ayrıntılara yüksek dikkat göstermelerini; teknoloji, mühendislik, matematik gibi fen bilimdeki uzmanlıklarını içermektedir. Fen bilimleri alanlarında çalışan bireyler, otizmle ilişkili bulguların subklinik semptomlarını değerlendiren ölçeklerde, ortalamanın üzerinde puan almaktadır. Bu sebeple bu tür özelliklerin sosyal alanda zorlanmalara yol açarken, aynı zamanda kişiyi teknik yeteneğe yatkın hale getirdiğini göstermektedir. Baron-Cohen'in The Pattern Seekers (2020) adlı kitabı, sistemleştirme konusunda olağanüstü beceriye sahip otizmli bireylerin atalarının sosyal gruplarda değerli olduğunu,

potansiyel alet yapıcı ve mucit olduklarını iddaa etmektedir (Hunt & Procyshyn).

Daha sonraki EP teorileri de yukardakilere benzer şekilde otizmin bilişsel bir uzmanlaşmayla ilişkili olduğunu öne sürmektedir. Crespi ve Badcock, otizmi "sosyal beynin diametrik bozukluğu" olarak çerçevelerler. Yani, zihin teorisi ile ilgili bilişin az gelişmişliğine karşın, mekanik bilişin aşırı geliştiği bir durumu yansıtır. Bu zıt fenotipik farklılık modellerine bir örnek olarak otizmde azalmış hayal gücüne karşın, üstün görsel-uzamsal becerilerin görülmesi verilebilir. Böylece yüksek IQ'ya sahip otistik bireylerin dikkatleri daha odaklanmış ve karar verme tarzları daha bilinçlidir. Bu sebeple bu kişiler bilimsel konulara daha ilgilidirler (Crespi, 2016). Dahası, otizmle ilişkili çeşitli bilişsel avantajlar otizmli kişilerin, otistik olmayan akrabaları tarafından da paylaşılmaktadır. Bu durum da, otizm ile bilişsel uzmanlaşma arasında ortak bir genetik temel olduğunu düşündürmektedir (Gizzonio, Avanzini, Fabbri-Destro, Campi, & Rizzolatti, 2014).

Otizmle ilişkili genetik bulgular bireysel olarak küçük etkilere sahip binden fazla genin ortak etkisinin bu duruma yol açtığını göstermektedir. Genel popülasyonda otizmle ilişkili genlerin kolektif toplamı; bilişsel yetenekler ve sözel-sayısal akıl yürütme ile pozitif olarak ilişkilidir. Başka bir deyişle, otizmle ilgili genleri daha fazla taşıyan ancak otizmli olmayan bireyler, bilişsel testlerde daha iyi performans gösterme ve örgün eğitimde daha başarılı olma eğilimindedir (Hunt & Procyshyn). Örneğin; DUF1220 geninin artan kopya sayısı otizm riskini artırırken; aynı zamanda daha yüksek bilişsel işlev, artmış beyin hacmi, yüksek IQ ve yüksek matematiksel yetenek ile ilişkilidir. Bahsedilen bulgular birlikte ele alındığında EP perspektifinde otizm, insanoğlunun kendisini teknolojik açıdan giderek daha karmaşık hale gelen toplumlarda yaşarken bulması nedeniyle; beyin gelişimi, zeka ve doğal olarak otizmle ilgili pleiotropik etkilere sahip genlerin seçiliminin arttığı şeklinde hipotez edilmektedir (Sikela & Searles Quick, 2018).

Nöroçeşitlilik ve Psikoterapiler

Themistoklis Pantazakos'un 2023 yılında yayımlanan makalesinde ele alınan temel tezler, otistik bireylerde görülen psikiyatrik sorunların çözümünde nöroçeşitlilik paradigmasını temel alan psikoterapötik yaklaşımların potansiyel etkinliğine odaklanmaktadır (Themistoklis Pantazakos). Bu çerçevede otizmin, bireysel nörobiyolojik disfonksiyonların bir sonucu olarak değil, insan zihninin doğal ve faydalı bir varyasyonu olarak kavramsallaştırılması gerektiğini vurgular. Akademik literatürde otizmli

bireyler arasında yüksek seviyede ruh sağlığı sorunlarının prevalansı konusunda ciddi bulgular mevcuttur. Otizmli bireylerin anksiyete, depresyon ve diğer psikiyatrik bozukluklar açısından daha yüksek risk altında olduğu gözlemlenmiştir. Bu bağlamda, Pantazakos, otizmli bireylerin, sosyal alanda ve ebeveynleri tarafından kabul edilmesiyle birlikte, sosyal destek kalitesinin artırılmasının, bu bireylerin ruhsal sağlığı üzerinde belirgin bir pozitif etkiye sahip olduğunu belirmektedir (T. Pantazakos & Vanaken, 2023).

Nöroçeşitlilik hareketi, otistik bireylerin toplumsal bariyerler nedeniyle marjinalize edilmesine karşı çıkmaktadır. Bu durumun, birey ile toplum arasındaki uyumsuzluktan kaynaklandığını savunmaktadır. Bu hareket, otizmli bireylerin "daha az otizmli " hale getirilmesinin değil, otizmle ilgili terimlerle sağlıklı ve tatmin edici bir yaşam sürmelerinin teşvik edilmesi gerektiğini öne sürer. Psikoterapinin otizmle bağlantısı üzerine yapılan çalışmalar, psikoterapinin, genel nüfus için olduğu gibi, otizmli bireyler için de zihinsel sağlık ve öznel iyilik halini iyileştirme potansiyeline sahip olduğunu göstermektedir. Ancak, otizmli bireyler için psikoterapötik müdahalelerin etkinliği konusundaki araştırmalar halen sınırlıdır ve psikoterapi yöntemlerinin otistik özelliklerle uyumlu hale getirilmesi konusunda önemli zorluklar bulunmaktadır (T. Pantazakos & Vanaken, 2023).

Makalede ayrıca, psikoterapi pratiğinin otistik bireylere uyarlanmasında fenomenolojik psikolojinin önemli bir rol oynayabileceği belirtilir. Fenomenoloji, bireyin deneyimlerini "içeriden", niteliksel bütünlüğü ve aciliyeti ile anlayabilme kapasitesine sahiptir. Bu sayede, müdahalelerin bireyin kendi perspektifinden ne kadar anlamlı olduğunu değerlendirmede kritik bir araç olarak görülür. Pantazakos, otizmli bireylerin psikolojik krizlerinin üstesinden gelmede, nöroçeşitliliği destekleyen psikoterapötik müdahalelerin kritik önemi olduğunu vurgular. Bu süreçte, psikoterapinin otizm için uygun şekilde uyarlanması ve otizmli bireylerin zihinsel sağlık ihtiyaçlarının daha etkin bir şekilde karşılanması için fenomenolojiye dayalı yaklaşımları öne sürmektedir. Ayrıca, psikoterapistlerin nöroçeşitliliği onaylayan klinik eğitimlerinin geliştirilmesinin önemi üzerinde durmaktadır. Bu, otizmli bireyler için daha anlamlı ve etkili psikoterapötik müdahalelerin yolunu açabilir (Themistoklis Pantazakos).

Sonuç olarak, nöroçeşitlilik hareketi, psikiyatri pratiğini farklı bir perspektife dönüştürme potansiyeline sahip bir kavramdır. Bu hareket, zihinsel sağlık hizmetlerinin, bireylerin zihinsel çeşitliliklerini destekleyen bir şekilde sunulmasını sağlayarak; herkes için daha kapsayıcı ve etkili bir

psikiyatri pratiği yaratma anlamında önemli bir adımdır. Bu noktada nöroçeşitlilik psikiyatrinin, sadece zihinsel bozuklukları tedavi etmekle kalmayıp, aynı zamanda bireylerin zihinsel çeşitliliğini ve bu çeşitliliğin topluma katkısını da tanıyıp, desteklemesi gerektiğinin altını çizmektedir.

KAYNAKLAR

American Psychiatric Association. (2013). Diagnostic and statistical manual of mental disorders (5th ed.)

Austad, S. (2020). Randolph M. Nesse, Good Reasons for Bad Feelings: Insights from the Frontier of Evolutionary Psychiatry. Evolution, Medicine, and Public Health, 2020(1), 28-29. doi:10.1093/emph/eoaa002

Baron-Cohen, S., Wheelwright, S., Skinner, R., Martin, J., & Clubley, E. (2001). The autism-spectrum quotient (AQ): evidence from Asperger syndrome/high-functioning autism, males and females, scientists and mathematicians. J Autism Dev Disord, 31(1), 5-17. doi:10.1023/a:1005653411471

Botha, M., Chapman, R., Giwa Onaiwu, M., Kapp, S. K., Stannard Ashley, A., & Walker, N. The neurodiversity concept was developed collectively: An overdue correction on the origins of neurodiversity theory. Autism, 0(0), 13623613241237871. doi:10.1177/13623613241237871

Chapman, R. (2021). Neurodiversity and the Social Ecology of Mental Functions. Perspect Psychol Sci, 16(6), 1360-1372. doi:10.1177/1745691620959833

Chapman, R., & Botha, M. (2023). Neurodivergence-informed therapy. Dev Med Child Neurol, 65(3), 310-317. doi:10.1111/dmcn.15384

Crespi, B. J. (2016). Autism As a Disorder of High Intelligence. Front Neurosci, 10, 300. doi:10.3389/fnins.2016.00300

Dwyer, P. (2022). The Neurodiversity Approach(es): What Are They and What Do They Mean for Researchers? Hum Dev, 66(2), 73-92. doi:10.1159/000523723

Gizzonio, V., Avanzini, P., Fabbri-Destro, M., Campi, C., & Rizzolatti, G. (2014). Cognitive abilities in siblings of children with autism spectrum disorders. Exp Brain Res, 232(7), 2381-2390. doi:10.1007/s00221-014-3935-8

Hunt, A. D., & Procyshyn, T. L. Changing perspectives on autism: Overlapping contributions of evolutionary psychiatry and the

neurodiversity movement. Autism Research, n/a(n/a). doi:https://doi.org/10.1002/aur.3078

Lichtenstein, P., Carlström, E., Råstam, M., Gillberg, C., & Anckarsäter, H. (2010). The genetics of autism spectrum disorders and related neuropsychiatric disorders in childhood. Am J Psychiatry, 167(11), 1357-1363. doi:10.1176/appi.ajp.2010.10020223

Mayr, E. (1961). Cause and effect in biology. Science, 134(3489), 1501-1506. doi:10.1126/science.134.3489.1501

National Collaborating Centre for Mental, H. (2009). National Institute for Health and Clinical Excellence: Guidance. In Attention Deficit Hyperactivity Disorder: Diagnosis and Management of ADHD in Children, Young People and Adults. Leicester (UK): British Psychological Society (UK)

Copyright © 2009, The British Psychological Society & The Royal College of Psychiatrists.

Pantazakos, T. Neurodiversity and psychotherapy—Connections and ways forward. Counselling and Psychotherapy Research, n/a(n/a). doi:https://doi.org/10.1002/capr.12675

Pantazakos, T., & Vanaken, G. J. (2023). Addressing the autism mental health crisis: the potential of phenomenology in neurodiversity-affirming clinical practices. Front Psychol, 14, 1225152.

Ploeger, A., & Galis, F. (2011). Evolutionary approaches to autism- an overview and integration. Mcgill J Med, 13(2), 38.

Rutter, M. (2011). Research review: Child psychiatric diagnosis and classification: concepts, findings, challenges and potential. J Child Psychol Psychiatry, 52(6), 647-660.

Rutter, M., Kim-Cohen, J., & Maughan, B. (2006). Continuities and discontinuities in psychopathology between childhood and adult life. J Child Psychol Psychiatry, 47(3-4), 276-295.

Sikela, J. M., & Searles Quick, V. B. (2018). Genomic trade-offs: are autism and schizophrenia the steep price of the human brain? Hum Genet, 137(1), 1-13. doi:10.1007/s00439-017-1865-9

Sonuga-Barke, E. J. S., Chandler, S., Lukito, S., Kakoulidou, M., Moore, G., Cooper, N., . . . Pavlopoulou, G. (2024). Participatory translational science of neurodivergence: model for attention-deficit/hyperactivity disorder and autism research. Br J Psychiatry, 224(4), 127-131.

Thapar, A., Cooper, M., & Rutter, M. (2017). Neurodevelopmental disorders. Lancet Psychiatry, 4(4), 339-346. doi:10.1016/s2215-0366(16)30376-5

ADLİ YAŞ TAHMİNİNDE GÜNCEL UYGULAMALAR VE UMUT VAADEDEN YENİ YAKLAŞIMLAR

Tuğçe KOCA YAVUZ

- Kurum Bilgisi: Kozan Adli Tıp Şube Müdürlüğü, Adana/TÜRKİYE
- ORCID: 0000-0001-5936-9089
- Mail: tugcekoca02@gmail.com

GİRİŞ

Yaş tahmini, kimliklendirmenin bir ögesi olup Adli Tıp uzmanlarının rutin işlerinin önemli bir bölümünü oluşturmaktadır. Ülkemizde bazı kırsal bölgelerde nüfus kayıtlarının eksik ya da doğru şekilde yapılamaması, toplumun nüfus kayıtları hakkında bilinçsiz olması ve nüfus kaydına gereken önemi vermemesi gibi temel nedenlerle çeşitli hatalar ve aksaklıklar meydana gelmesi, yenidoğanların nüfusa geç kaydedilmesi, ölen bebeklerin kimlik bilgilerinin sonradan doğan kardeşlerine aktarılması, yaşın gizlenmesi veya kişinin çıkarı doğrultusunda yaşın yanlış beyan edilmesi kişilerin gerçek yaşları ile kimliklerinde kayıtlı yaşları arasında uyumsuzluklar ortaya çıkarabilir. Bu sebeplerden dolayı yaş tahmini, Adli Tıp uygulamalarında önemli bir konu olarak kalmaya devam etmektedir. Ayrıca, son yıllarda artan göç hareketleri nedeniyle bu konu dünya çapında önemli ve yoğun bir şekilde araştırılan bir alan haline gelmiştir (Baransel-Isır, 2011).

Canlıda yaş tahmini, sadece Adli Tıp alanında değil, diğer bilim dallarında da önemli bir inceleme alanıdır. Pediatrik hastalarda kronolojik yaş ile kemik yaşının karşılaştırılması, endokrin veya metabolik hastalıkların değerlendirilmesi açısından önemlidir. Ortopedik açıdan, skolyoz cerrahisi ve ekstremite kısalıklarının düzeltilmesinde cerrahi müdahale için en uygun zamanın belirlenmesi için kemik yaşının tespiti gerekebilmektedir. Diş hekimliğinde ise, özellikle cerrahi, pedodonti ve ortodonti alanlarında büyüme ve gelişmenin değerlendirilmesi teşhis ve tedavi prognozu açısından önemlidir (İzgi, 2020; Oflaz&Görgülü, 2017).

Günümüzde yaş tahmininde kullanılan yöntemler genel olarak radyolojik, morfolojik, histolojik ve moleküler yöntemler olmak üzere 4 grupta toplanmaktadır. Yaş tahmininde en sık kullanılan yöntem radyolojik yöntemdir. Yaş tahmininde sıklıkla başvurulan kemik yaşı değerlendirilmesi ise, kişinin radyolojik yöntemlerle belirlenen kemik gelişim düzeyinin kronolojik yaşına çevrilmesidir (Christensen, 2014).

20. yüzyılın ikinci yarısından itibaren tüm dünyada göç hareketlerinde meydana gelen artış sonucu adli yaş tahmini talebiyle başvuran olguların sayısında da belirgin artış olduğu bildirilmiştir (Law ve ark., 2010; Schmeling ve ark., 2007). Bu durum, yaş tahmininde kullanılacak en uygun yöntemlerin belirlenmesi ve yaş tahmini sürecinin kalite ve kontrolünün sağlanması için uluslararası bir çalışma grubu olan Adli Yaş Teşhisi Üzerine Uluslararası ve Disiplinler Arası Çalışma Grubu (AGFAD)'nun kurulmasına yol açmıştır. AGFAD ceza davalarına, medeni hukuk ve göçmenler ile ilgili prosedürlere

yönelik olarak ve emeklilik ile ilgili işlemlerde yaşayan bireylerde yaş tahmini yapılabilmesi için önerilerde bulunmuştur (Ritz-Timme ve ark., 2002; Schmeling ve ark., 2007). Bunlar 2008'de güncellenmiş olupgüncellenen öneriler; antropometrik ölçümleri (vücut boyu ve ağırlığı, yapısal tip) de içeren fizik muayeneyi, seksüel matürasyon belirtilerinin incelenmesini, yaşa bağlı gelişimsel bozuklukların tanımlanmasını, sol elin direkt grafisinin incelenmesini, diş durumunun ve bir ortopantomogramın değerlendirilmesini içeren diş muayenesi yapılmasını içermektedir. Eğer kişinin el iskelet gelişimi tamamlanmış ise 18 veya 21 yaşına ulaşıp ulaşmadığını tahmin edebilmek için ilave olarak klavikulaların X-ray veya bilgisayarlı tomografi (BT) ile çekilen görüntülerinin de incelenmesi gerektiği belirtilmiştir (Schmeling ve ark., 2008).

Morfolojik Yöntemler

Fiziksel gelişimin değerlendirildiği bu yöntemde antropometrik ölçümler (ağırlık ve boy), puberte belirtileri, dişlerin gelişimi, kıllar, cilt, gözler ve kemik gelişimi değerlendirilir. Tek başına kronolojik yaşı belirlemede güvenilirliği en düşük olan yöntem olmakla birlikte AGFAD'ın önerilerinde morfolojik değerlendirmenin radyolojik olarak el bileğinin incelenmesi ve dental gelişim değerlendirmesiyle kombine edilmesi önerilmektedir. Ayrıca çocuk pornografisi suçlarında soruşturma ve delillendirme aşamalarında elde edilen görüntülerdeki kişilerin çocuk olduğundan şüphelenildiği durumlarda yaş tahmini için en uygun yöntem morfolojik değerlendirmedir (Sağır, 2017).

Radyolojik Yöntemler

Radyolojik yöntem, yaş tahmininde en çok başvurulan yöntemlerdir. Kemiklerin epifiz hatlarının kapanma derecesi temel alınarak yaş tahmini yapılır. Direkt grafi ile kemik yaşı tahmininin yanı sıra dişlerin erüpsiyon ve mineralizasyon özelliklerine göre diş yaşı tahmini yapılması da mümkündür.

Direkt Grafi

Ülkemizde yaş tahmini için en çok tercih edilen radyolojik yöntemlerden biri direkt grafidir. Direkt grafi ile dişlerin ve kemiklerin gelişim durumu değerlendirilebilmektedir. Adölesan ve genç yetişkinlerde diş yaşı tahmini için en önemli kriterler arasında üçüncü molar dişlerin erüpsiyonu ve mineralizasyonu yer alır. Erüpsiyon, dişin alveolar kriptte oluşmasından tam oklüzyona kadar olan süreci ifade eder ve klinik muayene

veya diş röntgenleriyle belirlenebilir (Scheuer&Black, 2000). Örneğin, Olze ve ark. (2007) üçüncü molar dişin erüpsiyon aşamalarını şöyle tanımlamıştır: Evre A: Oklüzal düzlem alveolar kemikle kaplıdır; Evre B: Alveolar ortaya çıkış evresi, alveolar kemik oklüzal düzlemde tamamen emilmiştir; Evre C: Dişetinin en az bir diş ucu tarafından delinmesi görülür; Evre D: Dişin tamamen çıktığı aşamadır.

Diş mineralizasyonu için de çeşitli sınıflandırmalar geliştirilmiştir ve Demirjian'ın sınıflandırma sisteminin en doğru sonuçları veren yöntem olduğu belirlenmiştir (Olze ve ark., 2005). Bu sınıflandırmada 8 farklı aşama bulunur ve her aşama için belirli özellikler tanımlanmıştır (Demirjian ve ark., 1973).

Kemik yaşı değerlendirmesi için ise el, el bileği, dirsek, omuz, radius, ulna, pelvis, sakrum, koksiks, sternum gibi kemiklerin direkt grafileri incelenmektedir. Bu değerlendirme, birincil ve ikincil kemikleşme merkezlerinin ortaya çıkması, büyümesi ve kaynaşma zamanlamasının belirlenmesine dayanmaktadır (Zhang ve ark., 2007).

Yaş tahmini için kullanılan referans veriler çeşitli kaynaklardan toplanarak hazırlanmış atlaslardır. Atlaslar, iskelet matürasyonundaki değişiklikleri içeren görüntüleme veri setleri sağlar ve bu veriler, belirli bir yaşın matürasyon basamağını gösterir (Cole ve ark., 1988). Ancak, atlasların farklı ırklar veya yaş grupları için ne kadar geçerli olduğu tartışmalı bir konudur (Thodberg&Sävendahl, 2010; Pechníková ve ark., 2011; Zerin&Hernandez, 1991; Paewinsky ve ark, 2005).

En sık kullanılan atlas yöntemi kullanımının kolay olması ve yaş tahmini için diğer yöntemlere göre daha az zaman gerektirmesi nedeniyle Greulich ve Pyle (GP) atlasıdır (Greulich&Pyle, 1959). Bunun dışında kemiğe özgü teknikler olarak adlandırılan, esas olarak klinik amaçlar için kullanılan ve araştırılan Tanner-Whitehouse (TW) yönteminin son versiyonları olan TW2 (Tanner ve ark., 1983) ve TW3 (Tanner ve ark., 2001) metotları ile Roche ve ark.'nın (1988) FELS metodu da yaygın olarak kullanılan yöntemlerdendir. Bazı Almanca konuşulan ülkelerde ise Thiemann ve Nitz tarafından geliştirilen atlas yöntemi (Thiemann&Nitz, 1991) yaygındır.

Ülkemizde Gök ve ark. (1985) tarafından adli amaçlı yaş tahmininde direk grafilerde kemik yapı ve epifiz plağının gelişimi değerlendirilmek için Greulich-Pyle atlasından yararlanarak "Adli Tıpta Yaş Tayini" adlı atlas geliştirilmiştir ve sıklıkla bu atlas kullanılmaktadır. Greulich-Pyle Atlası (GP) ile Tanner-Whitehouse Atlası (TW) da ülkemizde kullanılan diğer atlaslardır.

Ancak bu atlasların ülkemizde uygulanabilirliğiyle ilgili fikir birliği oluşmamıştır (Koç ve ark., 2001; Üzel, 2002).

Yaş tahmini için hazırlanmış olan atlasların çoğu sol el bileğine dayanmaktadır. Ancak sol el bileğinin yanı sıra dirsek, pelvis, klavikula, ayak, omuz veya ayak bileği gibi vücuttaki birçok kemikten kemik yaşının değerlendirilmesi mümkündür (Paewinsky ve ark., 2005; Martin ve ark., 2010).

Adölesanlarda adli yaş tahmini alanında iskelet matürasyonu, en önemli tanısal dayanaktır. Bu bakımdan el iskeleti, yaklaşık 18 yaş civarında gelişim süreçleri tamamlanana kadar en uygun vücut bölgesi olarak kabul edilmektedir. Tüm popülasyonlarda sağ eli dominant bireylerin sayısının daha fazla olması ve buna bağlı olarak sağ elin iskelet gelişimini bozabilecek travmalara daha sık maruz kalması nedeniyle çalışmalarda, kemik yaşı değerlendirmesi için sol elin röntgeninin tercih edildiği görülmektedir (Greulich&Pyle, 1959; Graham, 1972). Yaş tahmini için hazırlanan atlasların çoğu sol el bileğine dayansa da dirsek, pelvis, klavikula, ayak, omuz veya ayak bileği gibi vücuttaki birçok kemikten kemik yaşının değerlendirilmesi mümkündür (Paewinsky ve ark., 2005; Martin ve ark., 2010).

Kemik yaşının değerlendirilmesinde, direkt grafinin yanı sıra ultrasonografi (USG), manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ve bilgisayarlı tomografi (BT) gibi modern görüntüleme teknikleri de kullanılmaktadır (Mentzel ve ark., 2005; Schmit ve ark., 2007; Kreitner ve ark., 1997). USG ve MRG ile yapılan incelemelerde amaç tekrarlanan radyasyon maruziyetinin önüne geçmektir (Schmeling ve ark, 2011).

Bilgisayarlı Tomografi

Bir kişinin 18 yaşına erişip erişmediğini belirlemek için klavikulanın medial epifizinin kemikleşme derecesinden faydalanılmaktadır. Kullanılan gelişim sistemlerinin genellikle 18 yaşına kadar büyümelerini tamamlamış olması nedeniyle bu yöntem önemlidir. AGFAD klavilkula değerlendirmesi için direkt grafi veya BT önermektedir. Geleneksel çalışmalarda klavikula ossifikasyonu için dört aşama tanımlanmıştır: Evre 1- Ossifikasyon merkezi kemikleşmemiştir, Evre 2- Ossifikasyon merkezi kemikleşmiş, epifiz plağı kemikleşmemiştir, Evre 3- Epifiz plağı kısmen kemikleşmiştir, Evre 4- Epifiz plağı tamamen kemikleşmiştir (Flecker; 1942; Webb&Suchey, 1985).

Daha sonra total epifiz füzyonu evresini daha ayrıntılı incelemek için Schmeling ve ark. (2004) geleneksel evreleme sistemini beş aşamalı bir hale

getirmiştir: Evre 4- Epifiz plağı tamamen kemikleşmiştir ve epifiz skarı görünür, Evre 5- Epifiz plağı tamamen kemikleşmiştir ve epifiz skarı artık görünmez.

Klavikulanın medial epifizyal ossifikasyonu BT ile değerlendirildiğinde, radyografi çalışmalarından elde edilen verilerle uyumlu sonuçlar alınmıştır. Bu çalışmalarda, yaş tahmini için kullanılan kesit kalınlığının 1 mm olmasının doğruluk ve güvenilirlik açısından önemli olduğunu gösterilmiştir (Schulz ve ark, 2005; Mühler ve ark., 2006; Kellinghaus ve ark., 2009

Yaşayan bireylerde adli yaş tahminleri için, gerekli görüntüleme muayenesinden kaynaklanan radyasyona maruz kalma önemli ölçüde azaltılabileceğinden, medial klaviküler epifiz kıkırdağının görüntülenmesi için iyonize olmayan prosedürlerin kullanılması tercih edilmektedir. Bu nedenle MR ve USG ile yapılan çalışmalara ağırlık verilmesi gerektiği vurgulanmaktadır (Schmeling ve ark., 2010).

Ultrasonografi

Ultrasonografinin en büyük avantajı, hastayı iyonize radyasyona maruz bırakmamasıdır. Bu özellik, ardışık kemik yaşı değerlendirmesi gerektiğinde büyük önem taşımaktadır (Law ve ark., 2010). Bu nedenle son yıllarda radyasyon içermeyen yeni yöntemler geliştirmek amacıyla USG odaklı çalışmalar yapılmaktadır. Bu çalışmalardan birinde, anterior femur başı kıkırdak kalınlığının ultrasonografik değerlendirmesi ile çocuğun kronolojik yaşı, kemik yaşı, ayakta durma yüksekliği ve vücut ağırlığı arasında güçlü bir korelasyon olduğu (Castriota-Scanderbeg&De Micheli, 1995); bir diğerinde ise iliak krest apofizinin ossifikasyonunun ultrasonografik incelemesinin el röntgeni değerlendirmesi ve GP metoduna kıyasla yüksek doğruluk, özgüllük ve duyarlılık gösterdiği bildirilmiştir (Prokop-Piotrkowska ve ark., 2021).

Çalışmalar sonucunda, ultrasonografik yöntemlerinin el röntgenine kıyasla yüksek doğrulukta olduğu gösterilmesine rağmen uygulamada kullanımının yaygın olmadığı bildirilmiştir. Bu durumun nedeni, muayenenin eğitimli bir uzman tarafından yapılması gerekliliği, belirli bir cihaza ihtiyaç duyulması ve bir röntgenden daha fazla zaman almasıdır (Prokop-Piotrkowska ve ark., 2021).

Çalışmaların çoğunun nispeten küçük hasta grupları üzerinde yapılmış olması nedeniyle kemik yaşının değerlendirilmesinde ultrasonografinin klinik faydası henüz tam olarak kanıtlanmamıştır. Ancak,

ileride ultrasonografinin, kemik yaşının tahmini sırasında iyonize radyasyon maruziyetini tamamen ortadan kaldırabilecek bir yöntem olabileceği beklenmektedir.

Manyetik Rezonans Görüntüleme

Non-iyonize, non-invaziv ve yüksek çözünürlük sunan bir yöntem olması nedeniyle MRG'nin adli yaş tahmininde kullanımı son yıllarda kapsamlı bir şekilde araştırılmıştır. 2007 yılında erkek futbol oyuncularının yaşını tahmin etmek için radyasyon içermeyen bir araç bulmak amacıyla Manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ile kemik yaşı değerlendirmesi konusunda ilk çalışma yapılmıştır (Dvorak ve ark, 2007). Daha sonra Terada ve ark. (2012) tarfından el ve el bileğinin MRG incelemelerine dayalı geliştirilen yeni yöntemde kemik yaşı ve kronolojik yaş arasında güçlü bir pozitif korelasyon gözlemlenmiştir. Ayrıca, intraobserver ve interobserver tekrarlanabilirlik oranları anlamlı derecede yüksek bulunmuştur.

MRG ile yaş tahmini alanındaki çalışmaların sonuçları umut verici olmakla birlikte gelecekte rutin kullanıma girebilmesi için popülasyon bazında, geniş çaplı, prospektif çalışmalar yapılarak bu yöntemin yararlılığının doğrulanması gerekmektedir (Hojreh ve ark, 2018).

Bilgisayar Destekli Sistemler ile Büyüme-Gelişmenin Değerlendirilmesi

a. Otomatize Yöntemler: Kemik yaşının değerlendirilmesinde GP ve TW metodlarının subjektif veya karmaşık olması, bilgisayar yazılımlarının geliştirilerek daha hızlı, kesin ve objektif analizler yapılmasını sağlama hedefini doğurmuştur. Bilim insanları, bilgisayar yazılımlarının dijital görüntülerin avantajlarından yararlanarak daha objektif sonuçlar elde etme amacındadır (İzgi&Kök, 2020). Bu doğrultuda geliştirilen bilgisayarlı sistemlerden biri, CASAS olarak adlandırılan ve TW yöntemine dayalı olarak kemik yaşını değerlendiren bir sistemdir. CASAS, görüntülerin sayısallaştırılması ve matematiksel katsayılarla temsil edilmesiyle çalışır. Bu katsayılar, TW standartlarıyla karşılaştırılarak en yakın eşleşmeyi belirler. CASAS'ın manuel yöntemlere göre daha güvenilir olduğu rapor edilmiştir. Ancak, her kemiğin manuel olarak yerleştirilmesi gerektiğinden, bu yöntem manuel yöntemlere göre daha uzun sürmesi dezavantajıdır (Tanner&Gibbons, 1994).

Sato ve ark., Japon çocuklarının kemik olgunlaşmasını otomatik olarak değerlendirebilen TW yöntemine dayalı olmayan yeni bir sistem olan

CASMAS'ı geliştirmişlerdir. CASMAS, üçüncü falanksların dijital görüntülerini otomatik olarak çıkarıp epifizlerin, metafizlerin ve üst üste binen bölgelerin genişliklerini otomatik olarak ölçmektedir. Sonuçlar, çoklu regresyon analizi ile kemik yaşını hesaplamak için kullanılmaktadır (Sato ve ark., 1999).

2009'da geliştirilen BoneXpert adlı otomatik yöntemde ise 13 RUS kemiğinin (radius, ulna ve 1., 3. ve 5. parmalardaki 11 kısa kemik) sınırları otomatik olarak sayısallaştırılmış bir görüntüden belirlenir ve bu verilere dayanarak kemik yaşları hesaplanır (Thodberg ve ark., 2009). Bu sistemin, farklı etnik gruplar için de kullanılabilirliği gösterilmiştir (Ogasawara ve ark, 2015).

b. Yapay Zeka ve Makine Öğrenmesi: Yapay zeka ve makine öğrenmesi, özellikle derin öğrenme türünün kullanımıyla kemik yaşının otomatik olarak değerlendirilmesinde yeni fırsatlar sunmuştur. Yapay sinir ağları, kemik yaşının otomatikleştirilmesinde yaygın olarak kullanılan bir tekniktir (Prokop-Piotrkowska ve ark., 2021). Bu alanda yapılan çalışmalar, yapay sinir ağlarının kemik yaşının tespitinde başarılı olduğunu ve farklı yaş grupları için uygulanabilir olduğunu göstermiştir (Lee&Kim, 2018; Hao ve ark 2019; Bui ve ark., 2019).

Histolojik Yöntemler

Histomorfolojik, histopatolojik ve histokimyasal yöntemler, postmortem yaş tahmininde kullanılan ve çeşitli çalışmalarla desteklenen tekniklerdir (İzgi&Kök, 2020). Bu yöntemler, ölen kişinin kimliğini belirleme sürecinde önemli rol oynar. Ancak bazı histolojik yöntemlerin kemik destrüksiyonu gerektirmesi nedeniyle yaşayan bireylerde kullanılması uygun değildir (Aggrawal ve ark., 2010).

Histomorfolojik yöntemlerle kas fiber tipleri ve myozin zincirine göre yaş tahmini yapılırken, histopatolojik yöntemlerde kemik iliği hücrelerinin gelişimi üzerinde çalışılır ve kemik iliğindeki hücrelerin yaşla değişen oranları incelenir. Histokimyasal yöntemlerde ise otopsi olguları üzerinde yapılan mitotik aktivitenin fazla olduğu nükleolar bölgelerde gümüş tutulumu esasına dayanan AgNOR yöntemiyle epidermis hücrelerinin proliferatif aktivitesi analiz edilir. 4 ayrı yaş grubu (0-12 ay, 1-5 yaş, 25-35 yaş, 50 yaş ve üzeri) arasında anlamlı farklılıklar bulunduğu kayıtlıdır. Artan yaşla birlikte gümüş tutulumunda azalma olduğu gösterilmiştir (Büken, 2017).

Moleküler Biyolojik Yöntemler

Modern çağda genetik, tıp alanında hayati bir rol oynamaktadır. Hastalıkların kökenlerinden teşhis ve tedaviye kadar her aşamada genetik işaretçiler önemli hale gelmiştir. Bu bağlamda, genetik biliminin sonunda adli bilimleri ve özellikle kimlik tespitini içermesi kaçınılmazdır. Genetik, adli tıp uygulamalarında DNA eşleştirmenin yanı sıra yaş tahmini için de artan bir şekilde kullanılmaktadır. Son yirmi yılda moleküler biyologlar tarafından, hem canlılarda hem de ölülerde yaş tahminine yönelik önemli çalışmalar yapılmıştır (Aggrawal ve ark., 2010).

Terminal restriksiyon parçası (TRF) uzunluğu veya telomer kısalması olarak adlandırılan bir genetik belirteç, bu amaç için kullanılan önemli bir yöntemdir. Telomerlerin her hücre bölünmesiyle kısaldığı, daha uzun yaşayan bireylerin genellikle daha uzun telomer uzunluklarına sahip olduğu gözlemlenmiştir. Bu nedenle, telomer uzunluğu bireyin yaşını işaret eden bir biyolojik gösterge olarak kabul edilmektedir (Aggrawal ve ark., 2010).

Çeşitli dokulardan alınan örneklerle yaş tahmini için genetik belirteçler kullanılmıştır. Örneğin, kan örneklerinde yapılan çalışmalarda, TRF uzunluğu ile yaş arasındaki ilişkiyi belirleyen regresyon denklemleri geliştirilmiştir Ishii ve ark., 2006; Sugimoto ve ark., 2006). Ayrıca, mitokondriyal DNA gibi diğer genetik belirteçlerin potansiyel taşıdığı düşünülmektedir (Karlsson ve ark., 2008; Zubakov ve ark., 2010). DNA dizisine ek olarak epigenetik belirteçler son on yılda adli tıp açısından önemli hale gelmiştir. Yaşla ilişkili CpG bölgelerinde doku tanımlaması için DNA metilasyon belirteçlerinin, bilinmeyen bir donörün yaşını tahmin etmede en bilgilendirici biyobelirteçler olduğu öne sürülmüştür (Bocklandt ve ark., 2011). Bununla birlikte, bu yöntemlerin daha doğru yaş tahmini sağlamak için daha fazla araştırma gerektirdiği belirtilmektedir.

SONUÇ

Yaş tahmini gerek sosyal gerekse hukuki ihtiyaçlar nedeniyle adli tıp uygulamalarında önemli bir yere sahiptir. Daha kesin sonuçlar elde etmek ve radyasyon maruziyetinden kaçınmak yeni çalışmaların odağını oluşturmaktadır. Yine de halen en geçerli yöntem Adli Yaş Teşhisi Üzerine Uluslararası ve Disiplinler Arası Çalışma Grubu (AGFAD) önerdiği fizik muayene ile büyüme ve gelişmenin değerlendirilmesi, sol el-bilek radyografisi, diş muayenesi ve diş ortopantomogram değerlendirilmesi; elin iskelet gelişimi tamamlanması durumunda ek bir yöntem olarak klavikulanın

tercihen klasik radyografi veya BT ile değerlendirilmesidir. Klinik bir endikasyon olmaksızın bireyleri radyasyona maruz bırakmanın özellikle büyüme gelişme çağındaki çocuklarda doğurabileceği öngörülemez ve olumsuz sonuçlar nedeniyle USG ve MRG ile yaş tahmini imkânı sunan metotların geliştirilmesi ve bu alanda geniş popülasyonlarla yapılacak çalışmalarla yeni atlaslar oluşturulması gerekmektedir.

KAYNAKLAR

Aggrawal A, Setia P, Gupta A, Busuttil A. (2010). Age evaluation after growth cessation. In: Black S, Payne-James J, Aggrawal A, Eds. Age Estimation in the Living: The Practioner's Guide. Chichester: John Wiley & Sons, 236-66.

Baransel Isır A. (2011). Adli hekimlikte yaş tayini. İçinde: Koç S, Can M, editörler. Birinci Basamakta Adli Tıp. 2. Baskı. İstanbul: İstanbul Tabip Odası, 222-31.

Bocklandt S, Lin W, Sehl ME, Sánchez FJ, Sinsheimer JS, Horvath S, Vilain E. (2011) Epigenetic predictor of age. PLoS One, 6(6):e14821.

Bui TD, Lee J-J, Shin J. (2019). Incorporated region detection and classification using deep convolutional networks for bone age assessment. Artif Intell Med, 97:1-8.

Büken B, Şafak AA, Yazıcı B, Büken E, Mayda AS. (2007). Is the assessment of bone age by the Greulich–Pyle method reliable at forensic age estimation for Turkish children? Forensic Sci Int., 173(2-3):146-53.

Castriota-Scanderbeg A, De Micheli V. (1995). Ultrasound of femoral head cartilage: a new method of assessing bone age. Skeletal radiology, 24, 197-200.

Christensen AM, Passalacqua N V, Bartelink EJ. (2014) Age estimation. In: Christensen AM, Passalacqua N V, Bartelink EJ, Eds. Forensic Anthropology: Current Methods and Practice. San Diego: Academic Press, 243-84.

Cole AJL, Webb L, Cole TJ. (1988) Bone age estimation: a comparison of methods. Br J Radiol. 61(728):683-6.

Demirjian A. (1986). Dentition. In: Falkner F, Tanner JM, Eds. Postnatal growth neurobiology. 2nd Ed. New York: Springer, 269-98.

Dvorak J, George J, Junge A, Hodler J. (2007). Age determination by magnetic resonance imaging of the wrist in adolescent male football players. Br J Sports Med. 41(1):45-52.

Flecker H. (1932). Roentgenographic observations of the times of appearance of epiphyses and their fusion with the diaphyses. J Anat., 67(1):118.

Gök Ş, Erölçer N, Özen C. (1985). Adli Tıpta Yaş Tayini. İstanbul: Adli Tıp Kurumu Yayınları.

Graham CB. (1972) Assessment of bone maturation. Methods and pitfalls. Radiol Clin North Am., 10(2):185-202.

Greulich WW, Pyle SI. (1959). Radiographic Atlas of Skeletal Developmentof The Hand and Wrist. California: Stanford University Press.

Hao P, Chokuwa S, Xie X, Wu F, Wu J, Bai C. (2019). Skeletal bone age assessments for young children based on regression convolutional neural networks. Math Biosci Eng., 16(6):6454-66.

Hojreh A, Gamper J, Schmook MT, Weber M, Prayer D, Herold CJ, Noebauer-Huhmann IM. (2018). Hand MRI and the Greulich-Pyle atlas in skeletal age estimation in adolescents. Skeletal Radiol., 47(7):963-71.

Ishii A, Nakamura K-I, Kishimoto H, Honma N, Aida J, Sawabe M, et al. (2006). Telomere shortening with aging in the human pancreas. Exp Gerontol. 41(9):882-6.

İzgi MS, Kök H. (2020). Kemik yaşı ve maturasyon tespiti. Selcuk Dent J. 7(1):124-33.

Karlsson AO, Svensson A, Marklund A, Holmlund G. (2008). Estimating human age in forensic samples by analysis of telomere repeats. Forensic Sci Int Genet Suppl Ser., 1(1):569-71.

Kellinghaus M, Schulz R, Vieth V, Schmidt S, Schmeling A. (2010). Forensic age estimation in living subjects based on the ossification status of the medial clavicular epiphysis as revealed by thin-slice multidetector computed tomography. Int J Legal Med., 124(2):149-54.

Koc A, Karaoglanoglu M, Erdogan M, Kosecik M, Cesur Y. (2001). Assessment of bone ages: Is the Greulich-Pyle method sufficient for Turkish boys? Pediatr Int., 43(6):662-5.

Kreitner K-F, Schweden F, Schild HH, Riepert T, Nafe B. (1997). Die computertomographisch bestimmte Ausreifung der medialen Klavikulaepiphyse-eine additive Methode zur Altersbestimmung im Adoleszentenalter und in der dritten Lebensdekade? RöFo-Fortschritte auf dem Gebiet der Röntgenstrahlen und der Bildgeb Verfahren., 166(6):481-6.

Law H, Mensah L, Bailey S, Nelki J. (2010). Immigration, asylum seekers and undocumented identity. In: Black S, Payne-James J, Aggrawal A, Eds. Age Estimation in the Living: The Practitioners Guide (19-29). Chichester: John Wiley & Sons.

Lee JH, Kim KG. (2018). Applying deep learning in medical images: The case of bone age estimation. Healthc Inform Res. 24(1):86-92.

Martin DD, Sato K, Sato M, Thodberg HH, Tanaka T. (2010). Validation of a new method for automated determination of bone age in Japanese children. Horm Res Paediatr. 73(5):398-404.

Mentzel H-J, Vilser C, Eulenstein M, Schwartz T, Vogt S, Böttcher J, Yaniv I, Tsoref L, Kauf E, Kaiser WA. (2005). Assessment of skeletal age at the wrist in children with a new ultrasound device. Pediatr Radiol. 35(4):429-33.

Mühler M, Schulz R, Schmidt S, Schmeling A, Reisinger W. (2006). The influence of slice thickness on assessment of clavicle ossification in forensic age diagnostics. Int J Legal Med., 120(1):15-7.

Oflaz MU, Görgülü S. (2017). Ortodontide büyüme ve gelişimin değerlendirilmesi ve önemi. ADO Klin Bilim Derg. 8(2):1571-80.

Ogasawara A, Sato N, Tanaka T. (2015). Comparison of TW2 bone age estimations between BoneXpert and atlas method in new patients visited a clinic for growth disorders. J Jpn Ass Hum Auxo., 21:50-9.

Olze A, Bilang D, Schmidt S, Wernecke K-D, Geserick G, Schmeling A. (2005). Validation of common classification systems for assessing the mineralization of third molars. Int J Legal Med., 119(1):22-6.

Olze A, Van Niekerk P, Ishikawa T, Zhu BL, Schulz R, Maeda H, Schmeling A. (2007). Comparative study on the effect of ethnicity on wisdom tooth eruption. Int J Legal Med., 121(6):445-8.

Paewinsky E, Pfeiffer H, Brinkmann B. (2005). Quantification of secondary dentine formation from orthopantomograms - a contribution to forensic age estimation methods in adults. Int J Legal Med., 119(1):27-30.

Pechníková M, Gibelli D, De Angelis D, de Santis F, Cattaneo C. (2011). The "blind age assessment": applicability of Greulich and Pyle, Demirjian and Mincer aging methods to a population of unknown ethnic origin. Radiol Med., 116(7):1105-14.

Prokop-Piotrkowska M, Marszałek-Dziuba K, Moszczyńska E, Szalecki M, Jurkiewicz E. (2021). Traditional and new methods of bone age assessment-an overview. J Clin Res Pediatr Endocrinol., 13(3):251-62.

Ritz-Timme S, Kaatsch H-J, Marré B, Reisinger W, Riepert T, Rösing FW, Rötzscher K, Schmeling A, Geserick G. (2002). Empfehlungen für die Altersdiagnostik bei Lebenden im Rentenverfahren. Anthropol Anzeiger., (4):389-92.

Roche AF, Thissen D, Chumlea W. (1988). Assessing the Skeletal Maturity of the Hand-Wrist: Fels Method. 1st Ed. Illinois: Charles C Thomas.

Sağır M. (2017). Çocuk pornografisi suçlarında bilirkişi incelemesi ve dijital görüntülerdeki mağdurun yaş tespiti. Ankara Üniversitesi Sos Bilim Derg., 5(2):69-92.

Sato K, Ashizawa K, Anzo M, Otsuki F, Kaneko S, Tanaka T, Tsukagoshi K, Nimura A, Matsuok H, Matsuo N, Mitani H, Murata M. (1999). Setting Up an Automated System for Evaluation of Bone Age. Endocr J., 46(Suppl):97-100.

Scheuer L, Black S. (2000). Development and ageing of the juvenile skeleton. In: Cox M, Simon M, Eds. Human Osteology in Archaeology and Forensic Science (9-22). 1st Ed. London: Greenwich Medical Media.

Schmeling A, Black S. (2010). An introduction to the history of age estimation in the living. In: Black S, Payne-James J, Aggrawal A, Eds. Age Estimation in the Living: The Practitioners Guide (1-18). Chichester: John Wiley & Sons.

Schmeling A, Geserick G, Reisinger W, Olze A. (2007). Age estimation. Forensic Sci Int., 165(2-3):178-81.

Schmeling A, Grundmann C, Fuhrmann A, Kaatsch H-J, Knell B, Ramsthaler F, Reisinger W, Riepert T, Ritz-Timme S, Rösing FW, Rötzscher K, Geserick G. (2008). Criteria for age estimation in living individuals. Int J Legal Med., 122(6):457-60.

Schmeling A, Schulz R, Reisinger W, Mühler M, Wernecke K-D, Geserick G. (2004). Studies on the time frame for ossification of the medial clavicular epiphyseal cartilage in conventional radiography. Int J Legal Med., 118(1):5-8.

Schmidt S, Mühler M, Schmeling A, Reisinger W, Schulz R. (2007). Magnetic resonance imaging of the clavicular ossification. Int J Legal Med., 121(4):321-4.

Schulz R, Mühler M, Mutze S, Schmidt S, Reisinger W, Schmeling A. (2005). Studies on the time frame for ossification of the medial epiphysis of the clavicle as revealed by CT scans. Int J Legal Med., 119(3):142-5.

Sugimoto M, Yamashita R, Ueda M. (2006). Telomere length of the skin in association with chronological aging and photoaging. J Dermatol Sci., 43(1):43-7.

Tanner JM, Gibbons RD. (1994). Automatic bone age measurement using computerized image analysis. J Pediatr Endocrinol Metab., 7(2):141-6.

Tanner JM, Healy MJR, Goldstein H, Cameron N. (2001). Assessment of Skeletal Maturity and Prediction of Adult Height: TW3 Method. London: Saunders.

Tanner JM, Whitehouse RH, Cameron N, Marshall W., Healy MJR, Goldstein H. (1983). Assessment of Skeletal Maturity and Prediction of Adult Height (TW2 Method). 2nd Ed. London: Academic Press.

Terada Y, Kono S, Tamada D, Uchiumi T, Kose K, Miyagi R, Yamabe E, Yoshioka H. (2013). Skeletal age assessment in children using an open compact MRI system. Magn Reson Med., 69(6):1697-702.

Thiemann H-H, Nitz I. (1991). Röntgenatlas der Normalen Hand im Kindesalter. 2nd Ed. Stuttgart: Georg Thieme Verlag.

Thodberg HH, Sävendahl L. (2010). Validation and reference values of automated bone age determination for four ethnicities. Acad Radiol. 17(11):1425-32.

Üzel M. Türk Populasyonunda Puberte Dönemi Kemik Gelişimi ve Yaş Tayini Üzerine Anatomik ve Radyolojik Araştırma. Doktora Tezi. İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Anatomi Anabilim Dalı, İstanbul.

Webb PAO, Suchey JM. (1985). Epiphyseal union of the anterior iliac crest and medial clavicle in a modern multiracial sample of American males and females. Am J Phys Anthropol., 68(4):457-66.

Zerin JM, Hernandez RJ. (1991). Approach to skeletal maturation. Hand Clin. 7(1):53-62.

Zhang A, Gertych A, Liu BJ. (2007). Automatic bone age assessment for young children from newborn to 7-year-old using carpal bones. Comput Med Imaging Graph. 31(4-5):299-310.

Zubakov D, Liu F, Van Zelm MC, Vermeulen J, Oostra BA, Van Duijn CM, Driessen GJ, van Dongen JJM, Kayser M, Langerak AW. (2010). Estimating human age from T-cell DNA rearrangements. Curr Biol. 20(22):R970-1.

TEK SAĞLIK

Nesrin ÇAKICI

- Kurum Bilgisi: Tıbbi Hizmetler ve Teknikler Bölümü, Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu, Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi, Çanakkale/TÜRKİYE
- ORCID: 0000-0001-8662-7215
- Mail: ncakici17@gmail.com

GİRİŞ

Tek Sağlık insanların, hayvanların ve ekosistemlerin sağlığını sürdürülebilir bir şekilde dengelemeyi ve optimize etmeyi amaçlayan entegre, birleştirici bir yaklaşımdır. İnsanların, evcil ve yabani hayvanların, bitkilerin ve daha geniş çevrenin (ekosistemler dahil) sağlığının yakından bağlantılı ve birbirine bağımlı olduğunu kabul eder.

Tek Sağlık, insanları, hayvanları ve çevreyi birbirine bağlayarak, önlemeden tespite, hazırlığa, müdahaleye ve yönetime kadar hastalık kontrolünün tüm yelpazesinin ele alınmasına yardımcı olabilir ve küresel sağlık güvenliğine katkıda bulunabilir. Tek Sağlık yaklaşımının uygulamaya konması, insanların ortak faydaları, riskleri, adil ve bütünsel çözümler geliştirme fırsatlarını daha iyi anlamasını kolaylaştırır (WHO, 2023).

Tarihçe

Halk sağlığı alanında eğitim almış bir veteriner olan Calvin Schwabe, hayvan ve insan hekimliği arasındaki benzerlikleri yansıtmak ve küresel sağlık sorunlarının çözümüne yardımcı olmak için veteriner hekimler ve hekimler arasındaki işbirliğinin önemini vurgulamak amacıyla 1964 yılında bir veteriner tıp ders kitabında "Tek İlaç" terimini ortaya attı. Hayvan ve insan sağlığı bilimlerindeki konuları ortaklaşa ele almak üzere Kaliforniya Üniversitesi Davis'te bir bölüm kurdu (CDC, 2019).

'Tek Sağlık' terimi ilk olarak 2003-2004'te kullanıldı ve 2003'ün başlarında şiddetli akut solunum yolu hastalığının (SARS) ortaya çıkmasıyla ve ardından oldukça patojenik kuş gribi H5N1'in yayılmasıyla ve bir dizi stratejik hedefle ilişkilendirildi. 'Manhattan İlkeleri' olarak bilinen bu ilkeler, Yaban Hayatı Koruma Derneği'nin 2004 yılındaki toplantısında türetilmiş olup, insan ve hayvan sağlığı arasındaki bağlantıyı ve hastalıkların gıda kaynakları ve ekonomiler üzerinde oluşturduğu tehditleri açıkça kabul etmiştir (WCS, 2014).

Son otuz yılda, yeni ortaya çıkan zoonotik bulaşıcı hastalıkların çoğunluğunun hayvanlardan, özellikle de yaban hayatından kaynaklandığı ve bunların ortaya çıkmasının temel itici güçlerinin, ekosistemler ve topraklardaki değişiklikler de dahil olmak üzere kentleşme ve uluslararası seyahat vb. faaliyetleriyle ilişkili olduğu giderek daha açık hale gelmiştir (Taylor ve ark., 2001).

Tek Sağlık Yaklaşımı nedir?

Tek Sağlık kavramı yeni değildir ve en az iki yüz yıl öncesine kadar önce "Tek İlaç", sonra "Tek Dünya", son olarak "Tek Sağlık" olarak izlenebilmektedir (Atlas, 2013). Birkaç öneride bulunulmasına rağmen, Tek Sağlığın uluslararası düzeyde üzerinde anlaşmaya varılmış tek bir tanımı yoktur. ABD Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezleri ve Tek Sağlık Komisyonu tarafından paylaşılan en yaygın kullanılan tanım şudur: 'Tek Sağlık; yerel, bölgesel, ulusal ve küresel düzeylerde çalışan işbirlikçi, çok sektörlü ve disiplinler arası bir yaklaşım olarak tanımlanır. İnsanlar, hayvanlar, bitkiler ve bunların ortak çevreleri arasındaki bağlantıyı tanıyarak en iyi sağlık sonuçlarına ulaşmayı hedefler (Mackenzie ve ark., 2019).

Tek Sağlık Küresel Ağı tarafından önerilen tanım şu şekildedir: 'Tek Sağlık, insanların, hayvanların ve ekosistemlerin sağlığının birbirine bağlı olduğunu kabul eder. Hayvan-insan-ekosistem arayüzünden kaynaklanan potansiyel veya mevcut riskleri ele almak için koordineli, işbirlikçi, çok disiplinli ve sektörler arası bir yaklaşımın uygulanmasını içerir. Bu iki tanımın çok daha basit bir versiyonu Davis'teki Kaliforniya Üniversitesi Tek Sağlık Enstitüsü tarafından sağlanmaktadır: 'Tek Sağlık, yerel, ulusal ve küresel düzeyde işbirliğine dayalı problem çözme yoluyla insanların, hayvanların ve çevrenin refahını sağlamaya yönelik bir yaklaşımdır (Mackenzie ve ark., 2019).



Şekil 1. Tek Sağlık Yaklaşımı

Tek Sağlık, insanlar, hayvanlar, bitkiler ve bunların ortak çevreleri arasındaki bağlantıyı tanıyan en iyi sağlık sonuçlarına ulaşma hedefiyle yerel, bölgesel, ulusal ve küresel düzeylerde çalışan, işbirlikçi, çok sektörlü ve disiplinler arası bir yaklaşımdır (CDC, 2023).

Herhangi bir konuya Tek Sağlık perspektifinden yaklaşmak, insanlar, evcil hayvanlar, yaban hayatı, bitkiler ve çevremiz arasındaki etkileşimlere bakmayı gerektirir. Antimikrobiyal direnç için buna insan, hayvan ve çevre sektörlerinde antimikrobiyal kullanımı (ve kötüye kullanımı) dahildir. Daha da önemlisi, dirençli bakterilerin yayılması ve direnç belirleyicilerinin bu sektörler içinde ve arasında ve küresel olarak ele alınması gerekmektedir Collignon ve McEwen, 2019).

Tek Sağlık, daha iyi toplum sağlığı ve refahına ulaşmak için insanlar, hayvanlar ve çevre arasındaki ayrılmaz bağın bilincindedir. Tek Sağlık, insan ve hayvan sağlığının, yaşadıkları ekosistemle birlikte birbirine bağlılığını dikkate alan disiplinler arası ve bütünsel bir kavramdır. Uluslararası Para Fonu (IMF), Dünya Bankası, Dünya Sağlık Örgütü (WHO) ve G8 gibi önde gelen düzenleyici otoriteler, antibiyotik direncini 21. yüzyılın önemli bir küresel sağlık tehdidi olarak ilan ettmiştir (Hernando ve ark., 2019).

Antimikrobiyal direnç ve Tek sağlık yaklaşımı

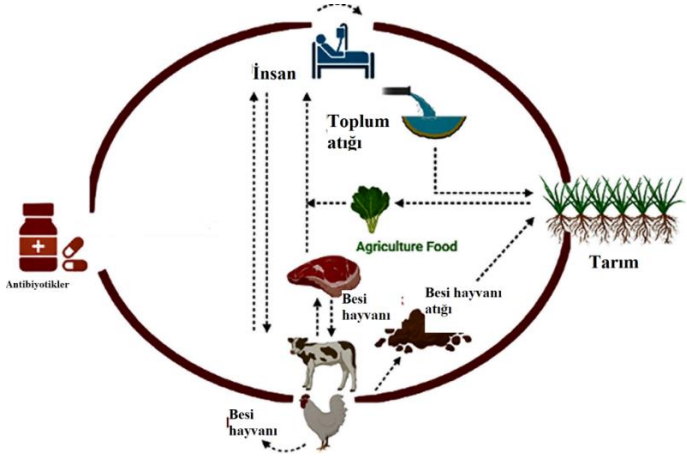
Küresel sağlık sorunları arasında Antimikrobiyal Direnç (AMR), Tek Sağlık yaklaşımını en iyi şekilde gösteren sorundur. Tek Sağlık yaklaşımı, insan, hayvan ve çevre sağlığına yönelik çözümler üretmek üzere bir araya gelen çeşitli disiplinlerin ortak çabası olarak tanımlanmaktadır (Velazquez ve ark., 2022). AMR, çeşitli sektörlerde (tarım, sığır yetiştiriciliği ve beşeri tıp) antimikrobiyallerin sorumsuz ve aşırı kullanımı nedeniyle bu üç bileşenin her biriyle bağlantılıdır (Laxminarayan ve ark., 2013).

Antibiyotik direnci dünya çapında büyüyen bir halk sağlığı sorunudur ve artık kritik bir Tek Sağlık sorunu olarak kabul edilmektedir. Antibiyotik direnci, insanlarla, hayvanlarla ve çevresel faktörlerle bağlantılı küresel bir sağlık sorunudur. Antibiyotik direnci, Tek Sağlık kavramı çatısı altında yer alan insan-hayvan-çevre arayüzündeki sağlık tehditlerini ele almak için multidisipliner, çok sektörlü ve koordineli bir yaklaşımı gerektirir (Robinson ve ark., 2016).



Şekil 2. Tek Sağlık perspektifi altında antimikrobiyal direncin şematik gösterilişi (Velazquez-Meza ve ark., 2022)

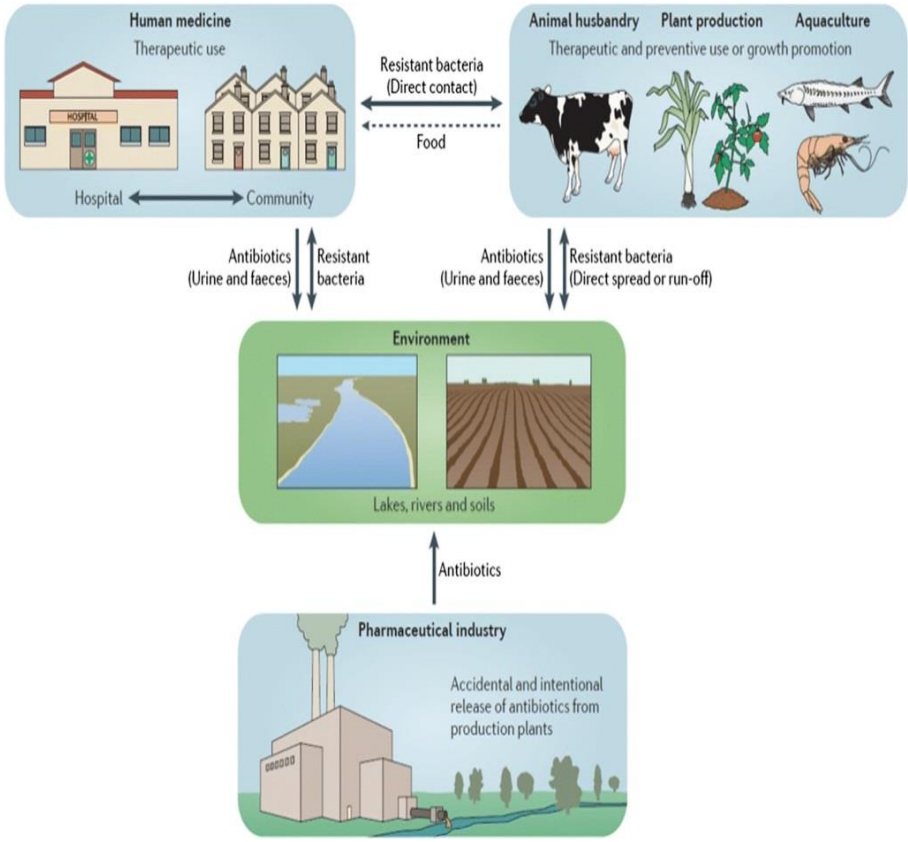
Antimikrobiyal baskısı altında bakteriler, aynı veya farklı cinsteki diğer bakterilere yayılabilen direnç genleri ve hareketli genetik öğeler kazanır. Bakteriler antimikrobiyallere karşı direnç kazandığında hayvanlarda, insanlarda ve doğal dünyada çoğalma yeteneği de artar. Antimikrobiyallerin yanlış yönetimi, yetersiz enfeksiyon kontrolü, tarımsal atıklar, çevredeki kirletici maddeler ve dirençli bakterilerle enfekte olmuş insan ve hayvanların göçü, direncin yayılmasını kolaylaştırmaktadır (Collignon ve ark., 2018).



Şekil 3. Potansiyel tek sağlık etkenleri (Kaynak: Aslam ve ar., 2021).

Antibiyotik direncinin yerel ve küresel dağılımının etkenleri arasında hayvanlarda ve insanlarda antibiyotiklerin tedbirsiz kullanımı, kirlenmiş ortam ve yetersiz enfeksiyon kontrol politikaları yer almaktadır (Marti ve ark., 2014 ; Burow ve Kasbohrer, 2017).

Antibiyotiklerin insanlarda, hayvanlarda, topluluklarda ve ilgili ortamlarda akılcı olmayan kullanımı nedeniyle direnç rezervuarları ortaya çıkmış, bu da ilaç kalıntılarının veya direnç genlerinin çevrede kalmasına neden olmuştur. Toprak, su, hastane, endüstriyel, çiftlik atıkları ve çeşitli kirli ekolojik alanlar dahil olmak üzere birden fazla çevresel rezervuar antibiyotik direnci yayılımının bir parçasıdır (Marti ve ark., 2014 ; Huijbers ve ark., 2015).



Şekil 4. Antimikrobiyal dirençte tek sağlık yaklaşımı (Kaynak: White ve Hughes, 2019).

Antimikrobiyal direncin yüksek ekonomik maliyetlerle birlikte uzun süreli hastanede kalışlar nedeniyle hastaların veya bakıcıların verimliliğini etkilemesi nedeniyle ulusal ekonomiler ve sağlık sistemleri üzerinde önemli bir etkisi vardır.

AMR'nin ana faktörü, antimikrobiyallerin uygunsuz ve aşırı kullanımını içerir; insanlar ve hayvanlar için temiz suya, sanitasyona ve hijyene erişim eksikliği; hastanelerde enfeksiyon önleme ve kontrol önlemlerinin zayıf olması; ilaçlara ve aşılara erişimin zayıf olması; farkındalık ve bilgi eksikliği; ve mevzuattaki usulsüzlüklerdir (WHO, 2015) .

Özellikle endişe verici olan, mevcut antimikrobiyallerle tedavi edilemeyen enfeksiyonlara neden olan çoklu ilaca dirençli bakterilerin, hızlı küresel yayılımıdır. Günümüzde antimikrobiyal dirençli mikroorganizmaların neden olduğu enfeksiyonların tedavisi zordur. Çünkü antimikrobiyaller bu enfeksiyonlara karşı giderek daha etkisiz hale gelir ve bu da daha yüksek ölüm oranlarına neden olur. Dünya Sağlık Örgütü'nün ana hatlarıyla belirttiği başlıca patojenlerin neden olduğu enfeksiyonları kontrol etmek için yeni antimikrobiyallere ihtiyaç vardır. Mevcut antimikrobiyallerin kullanım şekli değişmediği sürece, bu yeni antimikrobiyaller de mevcut antimikrobiyallerle aynı kaderi paylaşacak ve etkisiz hale gelecektir.

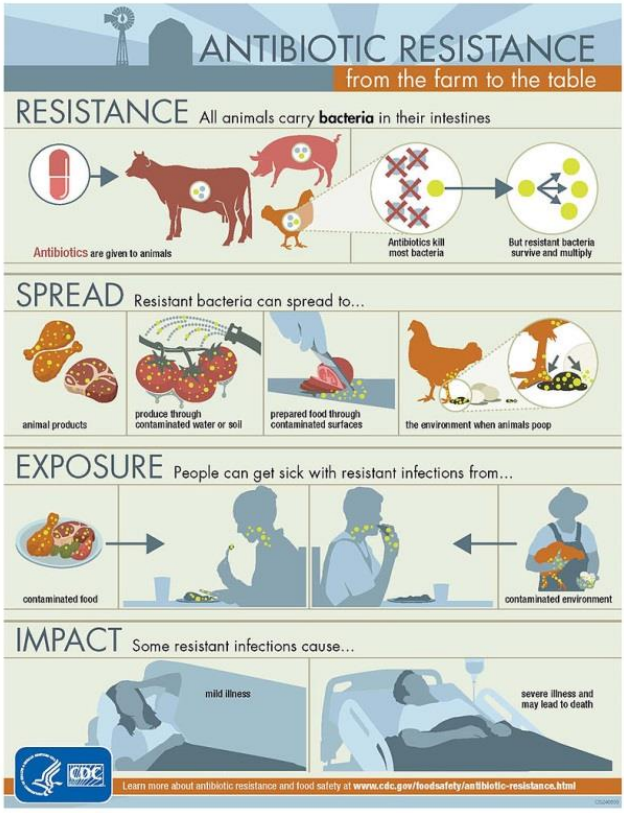
İnsanlarda, Hayvanlarda ve Bitkilerde Antimikrobiyal Kullanım

Bazı antimikrobiyaller direnç gelişmeden onlarca yıl önce kullanılırken, diğer antimikrobiyaller çok daha kısa sürede direnç geliştirmiştir. Yavaş direnç gelişimi gösteren antimikrobiyaller, özellikle de vankomisin, yaygın olarak kullanılan diğer antimikrobiyallerle tedavi edilemeyen enfeksiyonları tedavi etme yetenekleri nedeniyle oldukça değerliydi. Günümüzde, vankomisine dirençli enterokoklar gibi önceden nispeten küçük bir sağlık riski oluşturan bazı bakteri türlerinin, özellikle hastanelerde mortalite ve morbiditeye büyük oranda katkıda bulunması nedeniyle, artan vankomisin direnci bir endişe kaynağıdır (Collignon ve McEwen, 2019).

Antimikrobiyallerin evcil hayvanlar, su ürünleri yetiştiriciliği sistemlerinde yetiştirilen balıklar, arılar ve çiftlik hayvanları da dahil olmak üzere hayvanlarda çeşitli kullanımları vardır. Antimikrobiyaller çeşitli amaçlarla (terapötik, profilaktik ve gelişim destekleyicileri) kullanılmakta ve

hayvansal üretimde önemli bir rol oynamaktadır. Dünya çapında hayvanlarda kullanılan antimikrobiyal miktarının insanlardan daha fazla olduğu tahmin edilmektedir. İnsanlarda kullanılan antimikrobiyallerin çoğu sınıfı, geniş spektrumlu beta-laktamlar ve kinolonlar gibi insan tıbbı için hayati önem taşıyan antimikrobiyal sınıfları da dahil olmak üzere hayvanlar için reçete edilmektedir (Jans ve ark., 2018).

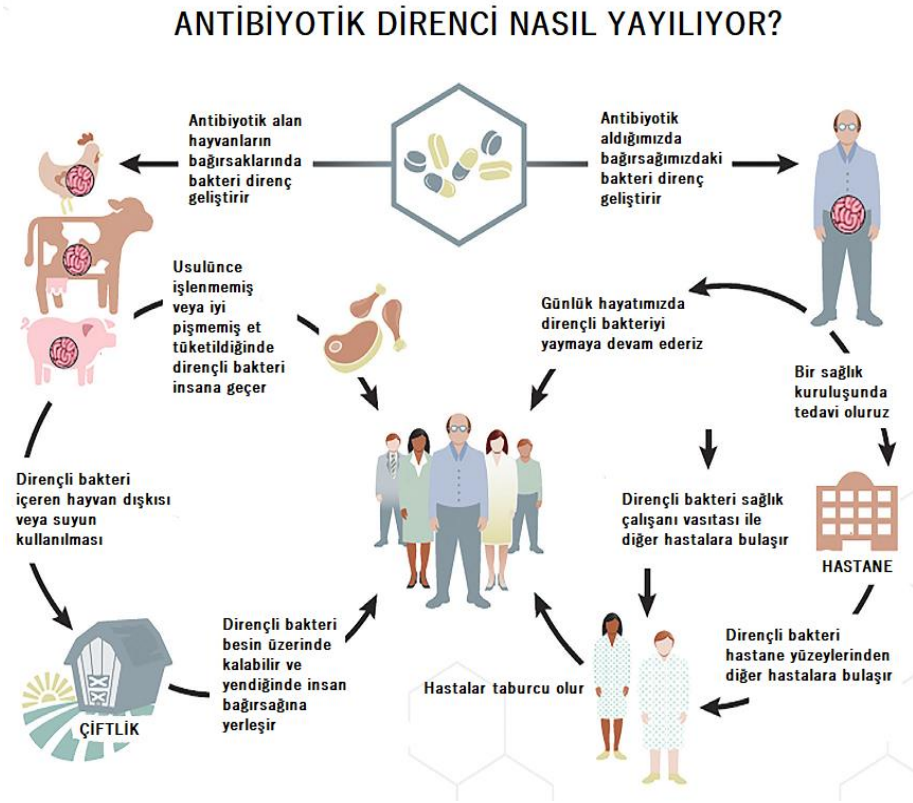
İnsanlarda ve hayvanlarda kullanılan bazı antimikrobiyaller (tetrasiklin, triazoller ve streptomisin) bitkilerde tedavi amaçlı kullanılmaktadır. AMR, farklı ekosistemler ve popülasyonlar arasında ve içinde kolayca aktarılabilir; toprakta dirençli zoonotik bakteriler bulunabilir; oradan da bitkileri, sebzeleri ve meyveleri enfekte edebilirler. Tarımda antimikrobiyal kullanımının, çevreden insanlara bulaşan antibiyotiğe dirençli mantarları tetiklediği belgelenmiştir (FAO, 2018)



Şekil 5. Antibiyotik dirençli bakterilerin yayılması (CDC, 2024)

Yalnızca insanlarda kullanıma yönelik bazı antimikrobiyal sınıfları (karbapenemler) ve yalnızca hayvanlarda kullanıma yönelik diğerleri (flavofosfolipol ve iyonoforlar) mevcuttur (Van Boeckel ve ark., 2015). Tetrasiklin ve streptomisin gibi klinik kullanıma yönelik diğer antimikrobiyaller, meyve enfeksiyonuna neden olan bakterilere karşı profilaksi ve tedavi için kullanılır (2015).

Su ürünleri yetiştiriciliğinde kullanılan antimikrobiyal dozları, hayvancılık için reçete edilenlerden daha yüksek olabilir. Antimikrobiyal kalıntıları balık ürünlerinde kalır ve dışkı yoluyla su ortamlarında uzun süre kalabilir. Bu kalıntılar su kütlelerinde hızla yayılarak seçici baskı uygular. Antimikrobiyaller, büyüme destekleyicileri olarak yaygın şekilde kullanılmaktadır ve bu, hayvansal gıda endüstrisinde büyük miktarlarda antimikrobiyallerin kullanılmasının ana nedenidir (Velazquez ve ark., 2022).



Şekil 6. AMR ile mücadelede tek Sağlık yaklaşımı (Kaynak: Yılmaz Kaya)

Tek Sağlık yaklaşımı, AMR sorununu çözmeye yönelik küresel çabalara tamamen entegre edilmiştir. Üstesinden gelinmesi gereken pek çok engel arasında, hayvan, insan ve çevre sağlığıyla ilgilenen çok sayıda ekonomik sektör ve kuruluşun birbiriyle çatışan çıkarları yer alıyor. Bu aktörlerin eylem için temel öncelikler, AMR'yi izlemenin ve enfeksiyonları kontrol etmenin en iyi yolları ve antimikrobiyal kullanımını yönetmesi gereken politikalar üzerinde anlaşmaya varmaları gerekiyor.

AMR'yi Tek Sağlık yaklaşımından ele almaya yönelik temel stratejiler şöyle açıklanmaktadır:

1-Antimikrobiyallerin aşırı ve yanlış kullanımının neden olduğu zararlar konusunda toplumumuzu eğitmek için küresel bir kamuoyu bilinçlendirme kampanyası yürütün. Etkili kamu kampanyalarının uygulanması, reçete edilen antimikrobiyallerin sayısını azaltabilir.

2- Hijyen önlemlerini iyileştirin ve güçlendirin ve enfeksiyonların yayılmasını önleyin. Sağlık sistemlerini ve yaşam standartlarını iyileştirerek antimikrobiyal talebi önemli ölçüde azaltabilir ve böylece yeni dirençli türün ortaya çıkma riskini azaltabiliriz.

3-Tarımda antimikrobiyallerin gereksiz kullanımını ve bunların çevreye yayılmasını azaltın. Küresel olarak en büyük miktarda antimikrobiyal tarım ve su ürünleri yetiştiriciliğinde tüketilmektedir. Antimikrobiyallerin profilaksi ve büyüme destekleyicileri olarak kullanılması tehlikeli ve gereksiz olarak değerlendirilmelidir. Ayrıca hayvanın antimikrobiyallerin önemli bir yüzdesini (%75-90) metabolize edilmeden ve çevreye dağılmadan salgıladığı belgelenmiştir.

4- İlaç direncinin küresel gözetimini iyileştirin. Tıp ve bilim camiasının, direnç kazanmanın yeni mekanizmalarını açıklığa kavuşturmak, mevcut vakaları kesin olarak bilmek ve gelecekteki tehditleri tahmin etmek için AMR ile ilgili güncel ve geçmiş verileri net bir şekilde anlamasına ihtiyacı var. Bunu yapmak için üç alanın daha iyi anlaşılması gerekir: İnsanlarda ve hayvanlarda antibiyotik tüketimi, mevcut antibiyotik direnci oranları ve AMR'nin moleküler temelinin daha iyi anlaşılması.

5- Yeni ve hızlı klinik teşhisleri teşvik edin. Devlet hastanelerinde veya özel hastanelerde yapılan yanlış teşhisler gereksiz antibiyotik reçetelerine yol açmaktadır. Hızlı ve doğru teşhis testlerinin geliştirilmesi, klinisyenlerin antimikrobiyalleri ihtiyacı olan hastalara uygulayabilmelerine olanak tanıyacaktır.

6- Aşıların ve alternatiflerinin geliştirilmesini ve kullanımını teşvik edin. Ciddi enfeksiyonlara neden olan antibiyotiğe dirençli bakterilere yönelik aşıların geliştirilmesi, antimikrobiyal tedaviye ihtiyaç duyan enfekte hasta sayısını azaltacaktır.

7- Bulaşıcı hastalıklarla çalışan kişilerin tanınması ve sayısının arttırılması. AMR'yi ele almak, mikrobiyologlar, eczacılar, bulaşıcı hastalık uzmanları, hemşireler, enfeksiyon kontrol uzmanları, veterinerler ve epidemiyologlar gibi yetenekli profesyonelleri gerektirir. Bunun için ülkelerin bu insan kaynağının eğitimine yatırım yapması gerekiyor.

8- Yeni tedavilere ilişkin erken aşama araştırmalara yönelik küresel bir inovasyon fonu. Yeni tedavilerin geliştirilmesi için ilaç keşif araştırmalarına daha fazla kamu ve özel yatırım yapılması gerekmektedir.

9- Yeni ilaçlara ve mevcut ilaçların iyileştirilmesine yatırımı teşvik etmek için daha iyi teşvikler yaratın. Yeni antimikrobiyallerin geliştirilmesi ilaç şirketlerinin ilgisini çekmiyor çünkü piyasada hala nispeten etkili antimikrobiyaller mevcuttur.

10- AMR'ye karşı gerçek eylem için küresel bir koalisyon oluşturun. AMR'ye karşı mücadelede önemli ilerleme kaydedilmesi için küresel eylem şarttır. AMR'yi uluslararası siyasi gündeme koymak ve "Tek Sağlık" yaklaşımını kullanarak ele almak, değişimi etkilemek açısından önemlidir (O'Neill, 2016).

SONUÇ

Antimikrobiyal Direnç ile mücadele etmek için "Tek Sağlık" yaklaşımını (insan, hayvan, bitki ve çevre sağlığı) desteklemek önemlidir. Çoğu antibiyotik sınıfı insanlarda ve hayvanlarda kullanıma uygundur. Antimikrobiyaller yalnızca tedavi olarak, nadiren profilaksi için kullanıldığında ve hiçbir zaman büyüme destekleyicisi olarak kullanılmadığında AMR azaltılabilir. Başarı, tıbbi uygulamada kullanılan antimikrobiyal türlerinin ve miktarlarının sıkı ve etkili bir şekilde kontrol edilmesini ve çevreye yayılan dirençli bakterilerin çoğalmasının izlenmesini ve kontrol edilmesi ile sağlanabilir.

KAYNAKLAR

Aslam B., Khurshid M., Arshad M.I., Muzammil S., Rasool M., Yasmeen N. , Shah T., Chaudhry T.H., Rasool M.H., Shahid A., Xueshan X. (2011). Antibiotic resistance: one health one world Outlook. Front. Cell. Infect. Microbiol., 11.

Atlas, R.M. (2013). One Health: Its origins and future. Curr. Top. Microbiol. Immunol. 365, 1–13.

Burow, E., Käsbohrer, A. (2017). Risk Factors for Antimicrobial Resistance in Escherichia Coli in Pigs Receiving Oral Antimicrobial Treatment: A Systematic Review. Microb. Drug Resist. (Larchmont N.Y.) 23 (2), 194–205.

CDC. 2019. History One Health "www.cdc.gov. [Erişim tarihi 13.02.2024].

CDC. 2023. https://www.cdc.gov/onehealth/basics/index.html [Erişim tarihi 16.02.2024].

CDC. 2024. https://www.cdc.gov/foodsafety/challenges/from-farm-to-table.html?CDC_AA_refVal=https%3A%2F%2Fwww.cdc.gov%2Ffoodsafety%2Ffrom-farm-to-table.html. [Erişim tarihi 14.02.2024].

Collignon PJ, McEwen SA. One Health—Its Importance in Helping to Better (2019). Control Antimicrobial Resistance. Tropical Medicine and Infectious Disease. 4(1):22.

Collignon P.J, McEwen S.A. One Health—Its importance in helping to better control antimicrobial resistance. Trop Med Infect Dis. 2019;4(1):22.

Collignon P, Beggs J.J, Walsh T.R, Gandra S, Laxminarayan R. (2018). Anthropological and socioeconomic factors contributing to global antimicrobial resistance:a univariate and multivariable analysis. Lancet Planet Heal. 2(9):398–405.

FAO (2018). Food and Agriculture Organization Antimicrobial resistance and foods of plant origin summary report of an FAO meeting of experts FAO antimicrobial resistance working group. www.fao.org/antimicrobial-resistance [Erişim tarihi: 13-03-2024].

Hernando-Amado, S., Coque, T. M., Baquero, F., Martínez, J. L. (2019). Defining and Combating Antibiotic Resistance From One Health and Global Health Perspectives. Nat. Microbiol. 4 (9), 1432–1442.

Huijbers, P. M., Blaak, H., de Jong, M. C., Graat, E. A., Vandenbroucke-Grauls, C. M., de Roda Husman, A. M. (2015). Role of the Environment

in the Transmission of Antimicrobial Resistance to Humans: A Review. Environ. Sci. Technol. 49 (20), 11993–12004.

Jans C, Sarno E, Collineau L, Meile L, Stärk K.D.C, Stephan R. (2018). Consumer exposure to antimicrobial-resistant bacteria from food at Swiss retail level. Front Microbiol. 6(9):362.

Laxminarayan R, Duse A, Wattal C, Zaidi A.K.M, Wertheim H.F.L, Sumpradit N, Vlieghe E, Hara G.L, Gould I.M, Goossens H, Greko C, So A.D, Bigdeli M, Tomson G, Woodhouse W, Ombaka E, Peralta A.Q, Qamar F.N, Mir F, Kariuki S, Bhutta Z.A, Coates A, Bergstrom R, Wright G.D, Brown E.D, Cars O. (2013). Antibiotic resistance—The need for global solutions. Lancet Infect Dis. 13(12):1057–1098.

Mackenzie, John S, and Martyn Jeggo. (2019). "The One Health Approach—Why Is It So Important?" Tropical Medicine and Infectious Disease 4, no. 2: 88.

Marti, E., Variatza, E., Balcazar, J. L. (2014). The Role of Aquatic Ecosystems as Reservoirs of Antibiotic Resistance. Trends Microbiol. 22 (1), 36–41.

O'Neill J. (2016). Tackling drug-resistant infections globally:Final report and recommendations the review on antimicrobial resistance.10–84.

Robinson, T. P., Bu, D. P., Carrique-Mas, J., Fèvre, E. M., Gilbert, M., Grace, D., et al. (2016). Antibiotic Resistance Is the Quintessential One Health Issue. Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg. 110 (7), 377–380.

Taylor, LH; Latham, SM; Woolhouse, ME. (2001). İnsanlarda hastalıkların ortaya çıkması için risk faktörleri. Philos. Trans. R. Soc. Londra. B Biol. Bilim. 356 , 983–989.

Van Boeckel T.P, Brower C, Gilbert M, Grenfell B.T, Levin S.A, Robinson T.P, Teillant A, Laxminarayan R. (2015). Global trends in antimicrobial use in food animals. Proc Natl Acad Sci. 112(18):5649–5654.

Velazquez-Meza ME, Galarde-Lopez M, Carrillo-Quiroz B, Alpuche-Aranda CM. (2022). Antimicrobial resistance: One Health approach. Vet World. 2022 Mar;15(3):743-749.

WHO (2015). World Health Organization. Global action plan on antimicrobial resistance. Geneva: http://www.who.int/antimicrobial-resistance/publications/globalaction-plan/en/ [Erişim tarihi: 13-03-2024].

WHO (2023). One Health. https://www.who.int/health-topics/one-health#tab=tab_1. [Erişim tarihi 13.02.2024].

White, A., Hughes, J. M. (2019). Critical Importance of a One Health Approach to Antimicrobial Resistance. EcoHealth 16 (3), 404–409.

Wildlife Conservation Society (WCS). 2004. One World-One Health: Building Interdisciplinary Bridges. http://www.oneworldonehealth.org/sept2004/owoh_sept04.html [Erişim tarihi 13.02.2024].

ANTİBİYOTİK DİRENCİ

Nesrin ÇAKICI

- Kurum Bilgisi: Tıbbi Hizmetler ve Teknikler Bölümü, Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu, Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi, Çanakkale/TÜRKİYE
- ORCID: 0000-0001-8662-7215
- Mail: ncakici17@gmail.com

GİRİŞ

Dünya Sağlık Örgütü (WHO) antimikrobiyal direnci, bir zamanlar o mikroorganizmanın neden olduğu enfeksiyonu tedavi edebilen bir antimikrobiyal ilaca karşı gösterdiği direnç olarak tanımlamaktadır. Her türlü mikroorganizma ilaçlara karşı direnç geliştirebilir. Böylece antibiyotik, antifungal, antiviral ve antiparaziter direnç ortaya çıkar. Antibiyotiklerin insanlarda, hayvanlarda ve bitkilerde yanlış ve aşırı kullanımı, ilaca dirençli patojen bakterilerin gelişimindeki en önemli unsurlardır. Antibiyotik direnci enfeksiyonların tedavisini zorlaştırmakta, ameliyat, sezaryen ve kanser kemoterapisi gibi diğer tıbbi prosedürleri ve tedavileri çok daha riskli hale getirmektedir.

Antimikrobiyal direnç (AMR), küresel halk sağlığı ve kalkınmanın en büyük tehditlerinden biridir. Bakteriyel AMR'nin 2019 yılında küresel 1,27 milyon ölümden doğrudan sorumlu olduğu ve 4,95 milyon ölüme katkıda bulunduğu tahmin edilmektedir (WHO, 2023). AMR ölüm ve sakatlığın yanı sıra önemli ekonomik kayıplara da sebep olmaktadır. Dünya Bankası, AMR'nin 2050 yılına kadar 1 trilyon ABD Doları ek sağlık hizmeti maliyetine ve 2030 yılına kadar yılda 1 trilyon ABD Doları ila 3,4 trilyon ABD Doları gayri safi yurt içi hasıla (GSYİH) kaybına neden olabileceğini tahmin etmektedir (Anonim, 2024a).

Gelişmekte olan ülkelerde antibiyotik ilaçlarının reçetelenmesi ve dağıtılmasının artması nedeniyle antimikrobiyal direnç küresel olarak artmaktadır. Tahminler, yılda 700.000 ila birkaç milyon ölümün meydana geldiği ve dünya çapında büyük bir halk sağlığı tehdidi oluşturmaya devam ettiği yönündedir (Anonim, 2024; O'Neill, 2016). Amerika Birleşik Devletleri'nde her yıl en az 2,8 milyon kişi antibiyotiklere dirençli bakterilerle enfekte olmakta ve en az 35.000 kişi ölmektedir. Artan sağlık bakım maliyetleri ve üretkenlik kaybına 55 milyar ABD doları harcanmaktadır (Dadgostar, 2019).

Dünya Sağlık Örgütü'nün tahminlerine göre 2050 yılına kadar AMR nedeniyle 350 milyon ölüm meydana gelebilir. Birleşmiş Milletler raporuna göre o zamana kadar yıllık ölüm sayısı 10 milyon olacaktır (Samuel, 2019). Bakteriyel patojenlerde rastladığımız antimikrobiyal direnç, yüksek morbidite ve mortalite ile ilişkili bir küresel bir sorundur.

Bakterilerde Antibiyotik Direnci

Bakteriyel patojenlerdeki antimikrobiyal direnç, yüksek morbidite ve mortaliteyle ilişkili, dünya çapında bir sorundur. Gram pozitif ve Gram negatif bakterilerdeki çoklu ilaca dirençli olanlar, geleneksel antimikrobiyallerle tedavi edilmesi zor, hatta tedavi edilemeyen enfeksiyonlara yol açmıştır. Bakteriyemi ve diğer ciddi enfeksiyonları olan hastalarda neden olan mikroorganizmaların ve bunların antimikrobiyal duyarlılık kalıplarının erken tanımlanması birçok sağlık hizmeti ortamında eksik olduğundan, geniş spektrumlu antibiyotikler serbestçe ve çoğunlukla gereksiz şekilde kullanılmaktadır. Ortaya çıkan dirençteki artış zayıf enfeksiyon kontrol uygulamalarıyla birleştiğinde dirençli bakteriler diğer hastalara ve çevreye kolayca yayılabilirler (Akova, 2016).

Bakteriler arasında yaygın antibiyotik direnci her yıl yüzbinlerce ölümün nedenidir. En ciddi sorun, son çare olarak kullanılan ilaçlar (vankomisin) de dahil olmak üzere, yaygın olarak kullanılan antibiyotiklere karşı dirençli olan bakteri sayısının sürekli artmasıdır. Direnç genlerinin dünya çapında yayılma hızı, küresel ölçekte halk sağlığını etkileyen ve uluslararası işbirliği gerektiren bir sorundaki endişe verici artışı doğrulamaktadır. Dünya çapında gözlemlenen çoklu ilaca dirençli türlerin popülasyonundaki önemli artışından dolayı Dünya Sağlık Örgütü (WHO), 2014 yılında bu olguyu büyük bir küresel sağlık tehdidi olarak kabul etmiştir (Bengtsson-Palme ve ark., 2018).



Şekil 1. Antimikrobiyal ilaçlar ve *Escherichia coli* bakterileri (Kaynak: Steve Gschmeissner)

Patojenik bakterilerde antibiyotik direnci mikrobiyolojik veya klinik olarak tanımlanabilir. Mikrobiyolojik direnç, patojeni dirençli veya duyarlı olarak sınıflandıran, genetik olarak belirlenmiş bir direnç mekanizmasının

(kazanılmış veya mutasyona uğramış) varlığıdır. Klinik direnç, yüksek terapötik başarısızlık olasılığıyla ilişkili olan bir antimikrobiyal aktivite düzeyidir. Başka bir deyişle, bir patojeni duyarlı olduğu test edilen bir ilaçla tedavi etmek, patojenin dirençli olduğu test edilen bir ilaçla elde edilenden daha iyi bir sonuç üretir. Klinik direnci belirlemek için test kesintileri, enfeksiyon bölgesi veya ilacın dozajı gibi klinik ortamın özelliklerine göre değişebilir (MacGowan, 2008).

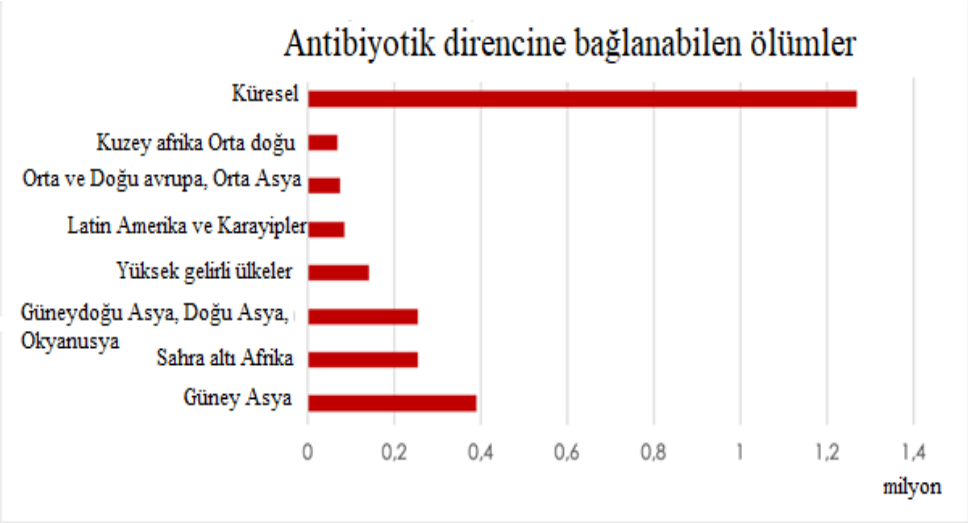


Şekil 2. Disk difüzyon yöntemi ile antibiyotik direncinin belirlenmesi

Antibiyotik direncinin gelişmesine karşı stratejiler bulmak, yaşam bilimleri ve halk sağlığı için büyük bir küresel zorluktur. Geçtiğimiz yıllarda, bir veya daha fazla antibiyotiğe dirençli, insan patojenik bakterilerde dünya çapında çarpıcı bir artış görüldü. Dirençli mikroorganizmaların neden olduğu enfeksiyonlar geleneksel tedaviye yanıt vermemekte, son çare olarak kullanılan antibiyotikler bile etkisini yitirmektedir. Buna ek olarak, yeni antibiyotiklerin geliştirilmesine yönelik endüstri hatları son yıllarda tükendi. Dünya Sağlık Örgütü'nün yakın zamanda düzenlediği ilaç direnciyle mücadelede “bugün eylem yapılmaması, yarın tedavi edilmemesi anlamına gelir" temalı bir Dünya Sağlık Günü, araştırma faaliyetlerinde bir artışı tetikledi. Dirençli bakteriyel patojenlerin neden olduğu enfeksiyonlara karşı tedavi seçeneklerini yeniden tesis etmek için birçok umut verici strateji geliştirildi (Chellat, 2016).

Nisan 2014'te yayınlanan DSÖ raporunda şu ifadeler yer alıyordu: "Bu ciddi tehdit artık geleceğe yönelik bir tahmin değildir; şu anda dünyanın her bölgesinde gerçekleşmektedir ve herhangi bir ülkede, her yaştan, herkesi etkileme potansiyeline sahiptir. Antibiyotik direnci bakteriler değiştiğinde ve enfeksiyonları tedavi etmek için antibiyotiklere ihtiyaç duyan insanlarda antibiyotikler artık işe yaramadığında, bu artık halk sağlığı için büyük bir tehdittir" (WHO, 2014b).

Antimikrobiyal direncin şimdiye kadarki en kapsamlı küresel araştırması, antibiyotiğe dirençli bakterilerin neden olduğu enfeksiyonların her yaştan insan için önde gelen ölüm nedenleri arasında yer aldığını ortaya koymuştur. Yayınlanan rapora göre; 2019'da 4,95 milyon kişinin bakteriyel AMR'nin rol oynadığı hastalıklardan öldüğünü tahmin etmektedir. Bunlardan 1,27 milyon ölüm AMR'nin doğrudan sonucudur. Bu sonuç, ilaca dirençli enfeksiyonların HIV/AIDS (864.000 ölüm) veya sıtmadan (643.000 ölüm) daha fazla insanı öldürdüğü anlamına gelmektedir (Murray ve ark. 2022).

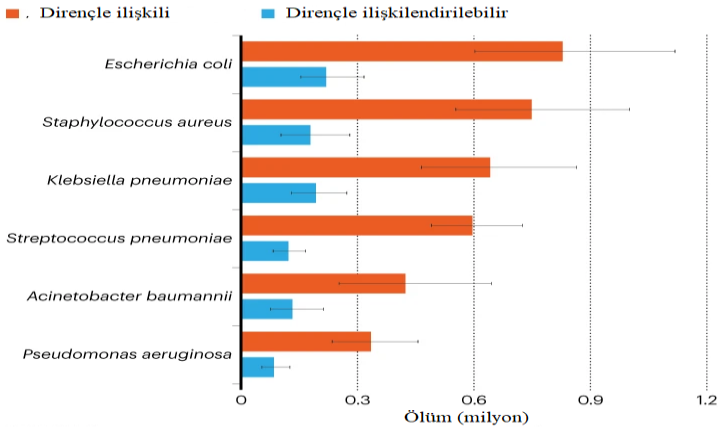


Şekil 3. 2019 yılında antimikrobiyal dirençle ilişkili ölüm oranları (Murray ve ark., 2022).

Antibiyotik direncinin ölümlere neden olduğu başlıca hastalıklar

- Alt solunum yolu enfeksiyonları (pnömoni gibi)
- Kan dolaşımı enfeksiyonları
- Karın içi enfeksiyonlar
- İdrar yolu enfeksiyonları
- Tüberküloz
- Cilt enfeksiyonları
- Menenjit ve diğer bakteriyel merkezi sinir sistemi enfeksiyonları
- Tifo ateşi ve diğer invaziv Salmonella enfeksiyonları
- İshal

- Kalp enfeksiyonları
- Kemik ve eklem enfeksiyonları



Şekil 4. 2019 yılında ölümcül enfeksiyonlardan sorumlu antibiyotik dirençli bakteriler (Murray ve ark. 2022).

Sık karşılaşılan bakteriyel patojenlerdeki antimikrobiyal dirence ilişkin güncel epidemiyolojik verilerin mevcudiyeti, yalnızca tedavi stratejilerine karar vermek için değil, aynı zamanda hastanelerde etkili bir antimikrobiyal yönetim programının tasarlanması için de faydalı olacaktır (Frieri ve ark, 2017).

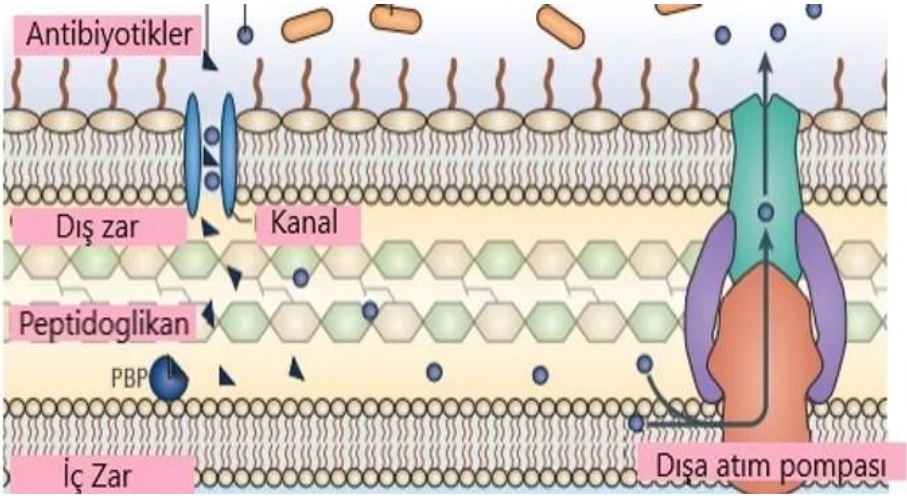
Antibiyotik Direnç Mekanizmaları

En basit direnç türü, doğuştan direnç adı verilen doğal bir duyarlılık eksikliğidir. Bu, bir türün veya tüm bakteri grubunun değişmez bir özelliğidir. Belirli bir mikroorganizma, belirli antibiyotik gruplarına karşı 'doğuştan' direnci nedeniyle bir antibiyotiğe karşı duyarsızdır. Antibiyotiğe yönelik bir reseptörün bulunmamasına, düşük afiniteye, hücre duvarı geçirimsizliğine veya enzim üretimine bağlı olabilir.

Bakterilerin duyarlılığındaki değişiklikler birincil veya ikincil olabilir. Birincil direnç spontan mutasyon sonucu ortaya çıkar ve ilaçla temas olmadan da ortaya çıkabilir. Bu tip direnç kromozomal olarak kodlanır ve diğer bakteri türlerine bulaşmaz. Bakteriler, evrimleri boyunca kendilerini antibiyotikler de dahil olmak üzere antibakteriyel maddelere karşı korurken, antibakteriyel maddelerin etkilerini ortadan kaldıran çeşitli mekanizmalar geliştirmişlerdir. Direnç genlerinin kazanılması sonucunda bakteriler çeşitli

efektör mekanizmalar geliştirerek belirli bir antibiyotiğe karşı kısmen veya tamamen dirençli hale gelirler (Urban-Chmiel ve ark, 2022).

20. yüzyılın ortalarından itibaren yürütülen çok sayıda bilimsel çalışmaya dayanarak, bakterilerin antibiyotiklere direncini açıklayan bir dizi mekanizma önerilmiştir. Günümüzde bakterilerin, antibiyotiğin hücreden aktif olarak uzaklaştırılması, antibiyotiğin enzimatik modifikasyonları, antibiyotiğin hedefi olan hücre bileşenlerinin modifikasyonları, antibiyotik tarafından inaktive edilen bir enzimin aşırı ekspresyonu, geçirgenliğinde bir değişiklik yoluyla antibiyotik direnci kazandığına inanılmaktadır. Bakteri hücre zarlarının çoğalması, Alternatif bir metabolik yolun oluşması, Antibiyotiğin antagonisti olan bir metabolitin konsantrasyonunun artması, Antibiyotiğin öncül maddesini aktive eden bir enzimin miktarında veya aktivitesinde azalma, Düzenleyici sistemlerde değişiklik yapılması antibiyotiğin doğrudan etki mekanizmasıyla veya inhibe edilen metabolik yolun ürününe olan talebin azalmasıyla ilişkilidir (Giedraitiene ve ark, 2011; Van Hoek ve ark, 2011).



Şekil 5. Gram-negatif Bakterilerde Doğal Antibiyotik Direnç Mekanizması (Blair, 2015).

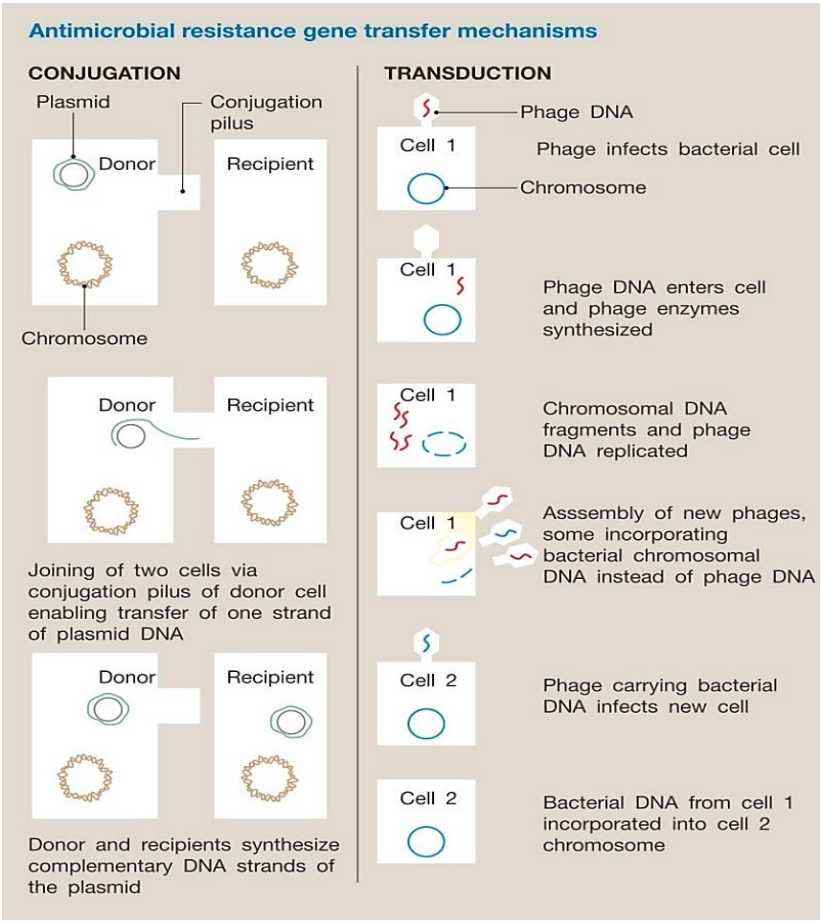
Çok sayıda çalışma, bakterilerin antibiyotiklere karşı doğal savunma sağlayan iki ana genetik stratejiyi kullandığını belgelemiştir: Genellikle bir antibakteriyel bileşiğin etki mekanizmasıyla ilişkili gen mutasyonu ve yatay gen transferi yoluyla direncin yabancı DNA kodlayan belirleyicilerinin kazanılması şeklinde gerçekleşir (Munita ve ark, 2016).

Yatay gen transferi, hem bilinen hem de yeni, henüz tanımlanamayan direnç genlerinin yayılmasında önemli bir rol oynamaktadır. Bu mekanizma direncin belirli klonların ötesine geçmesine izin verir. Bu şekilde gen transferi, direnç genlerini çok daha fazla sayıda bakteri için kullanılabilir (Martinez, 2011). İlaca direnç genlerinin bakteriler arasında yatay transfer süreci, bulundukları herhangi bir ortamda gerçekleşebilir. Ancak direnç genlerinin çevresel bakterilerden patojen bakterilere yatay olarak aktarılabilmesi için en azından geçici olarak aynı ortamda bulunmaları gerekir. Ek olarak, filogenetik olarak yakın akraba olan bakteriler arasında yatay gen aktarımı çok daha olasıdır (Smillie ve ark, 2011).

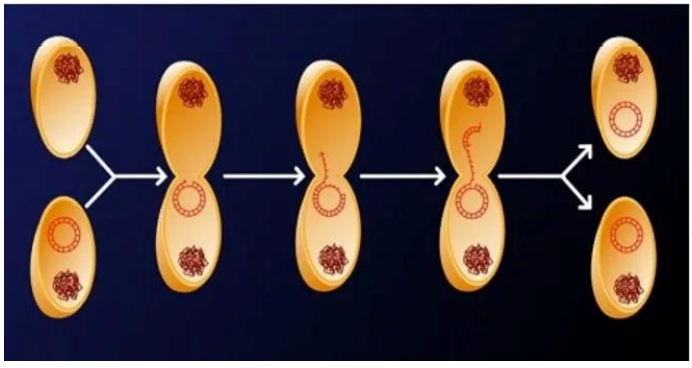
Mikroorganizma ile antibakteriyel ilaç arasındaki ikincil dirence yol açan mekanizmalar çok daha karmaşıktır. İkincil direnç mekanizması kromozom dışıdır. Bu olaydan sorumlu genler, sitoplazmada plazmit adı verilen küçük dairesel DNA moleküllerinde bulunur. Bir plazmid, birçok farklı antimikrobiyale karşı direnç genleri içerebilir. Plazmidler direnci kodlayan genleri bir bakteri hücresinden diğerine aktarabilir.

Plazmitler esas olarak konjugasyon ve transdüksiyon yoluyla aktarılır. Konjugasyon sırasında plazmitler, iki veya daha fazla bakteri hücresi arasında, onlar tarafından üretilen protein şeritleri aracılığıyla doğrudan temas yoluyla aktarılır. Genellikle filogenetik olarak uzak olan farklı tür ve cinslerdeki bakteriler konjugasyon sürecinde yer alabilir. Direncin saprofit bakterilerden patojen bakterilere bu şekilde aktarılması özellikle sakıncalıdır.

Transdüksiyon, bakteriyofajların (bakteriyel virüsler) aracılık ettiği plazmitlerin donör hücresinden alıcı hücreye transfer edilmesi işlemidir. Bakteriyofaj hücre yüzeyindeki bir reseptöre bağlandıktan sonra DNA bakteriye verilir. Bakteriyofaj, viral DNA'yı kopyalamak ve viral proteinler üretmek için hücrenin metabolik süreçlerinden yararlanır. Bakteri hücresi içinde yeni bakteriyofajların oluşmasının ardından lizise (litik döngü) uğrar (Urban-Chmiel ve ark., 2022).



Şekil 6. Bakteriler arasında direnç geni transfer mekanizması (MacGowan ve ark, 2017)



Şekil 7. Bakterilerde Konjugasyon

Antibiyotiklerin Etki Mekanizmaları

Antibakteriyel aktivite genellikle beş mekanizmadan biri olarak sınıflandırılır: bakteriyel hücre duvarı sentezine müdahale, bakteriyel protein biyosentezinin inhibisyonu, bakteriyel nükleik asit sentezinin inhibisyonu, metabolik yolların inhibisyonu ve bakteriyel membran fonksiyonunun inhibisyonu (Garima ve ark., 2018).

β-laktam antibiyotikler

Bakteri hücre duvarının mekanik destek sağlayan peptidoglikan, hem Gram pozitif hem de Gram negatif bakterilerde bulunur. Bununla birlikte, peptidoglikan Gram pozitif bakterilerde kalın (on ila kırk katman) iken Gram negatif bakterilerde incedir (bir veya iki katman) (Mai-Prochnow ve ark., 2016). Peptidoglikan, N-asetilglukozamin (NAG) ve N-asetilmuramik asit (NAM) disakkarit alt birimlerinden oluşan , pentapeptit zincirleri ile çapraz bağlanan glikan zincirlerinden oluşur.

β-laktam antibiyotikler, peptidoglikan sentezindeki son aşamayı bloke eder. Penisilin bağlayıcı proteinler (PBP'ler), β-laktam antibiyotiklerin aktivitelerinin ana hedefleridir. Bu da terminal transpeptidasyon mekanizmasını bozarak mikroorganizmaların canlılığını kaybetmesine ve parçalanmasına neden olur (Page, 2012).

Glikopeptitler

Vankomisin gibi glikopeptitler, hücre duvarı sentezi sırasında genişleyen peptit zincirinin D-Ala-D-Ala terminaline bağlanarak hücre duvarı sentezini bloke eder, bu da transpeptidaz inhibisyonuna neden olur, daha sonraki uzamasını önler ve peptidoglikan zincirinin çapraz bağlanmasını sağlar (Wang ve ark., 2018).

Protein sentezini engelleyen antibiyotikler

Bakterilerin 70S ribozomu 30S ve 50S alt birimlerinden oluşur. Antibiyotikler, 30S (aminoglikozidler ve tetrasiklinler) veya 50S (kloramfenikol, makrolidler ve oksazolidinonlar) alt birimini hedef alarak protein sentezini inhibe eder (Krause ve ark., 2016).

Aminoglikozidler

Streptomisin , neomisin ve gentamisin gibi aminoglikozidler, 30S rRNA'nın 16S ribozomal RNA'sındaki (rRNA) A bölgesine yüksek

afiniteyle bağlanarak protein sentezini önler. Böylece antibiyotikler, aminoasil transfer RNA'sı iletildiğinde kodonların yanlış okunmasını kolaylaştırır. Bu, hatalı protein sentezine yol açarak yanlış amino asitlerin bir polipeptit halinde toplanmasına izin verir, bu daha sonra serbest bırakılır ve hücre zarının zarar görmesine sebep olur (Krause ve ark., 2016).

Tetrasiklinler

Tetrasiklin antibiyotikleri, bakteri hücre zarında porin kanalları yoluyla pasif olarak yayılır ve 30S ribozomal alt birimine geri dönüşümlü olarak bağlanarak , mRNA-ribozom kompleksine tRNA bağlanmasını bloke ederek protein sentezini inhibe eder (Grossman, 2016).

Makrolidler

Azitromisin gibi makrolidler bakteriyel 50S ribozomal alt birimlerinin 23S rRNA'sına bağlanır. Protein sentezinin transpeptidasyon veya translokasyon sürecini inhibe ederler, bu da tamamlanmamış peptid zincirlerinin erken ayrılmasına yol açarak bakteriyel protein sentezini önler (Parnham ve ark., 2014).

Kloramfenikol

Kloramfenikol yağda çözünebildiği için in vivo olarak iyi emilim özelliklerine sahiptir ve bakteri hücre zarlarından geçebilmektedir. Daha sonra bakteriyel ribozomların 50S alt biriminin L16 proteinine geri dönüşümlü olarak bağlanır, peptid bağ oluşumunu inhibe eder ve muhtemelen peptidil transferaz aktivitesini baskılayarak peptid zincirlerini genişletmek için aminoasit transferini önleyerek protein sentezini sağlar (Dinos ve ark., 2016) .

Oksazolidinonlar

Linezolid ve tedizolid gibi oksazolidinonlar, bakteriyel proteinlerin translasyonuna müdahale ederek antibakteriyel bir madde olarak çalışır. Bakteriyel 23S ribozomal RNA'nın 50S alt birimindeki bir bölgeye bağlanarak bakteriyel replikasyon için gerekli olan fonksiyonel 70S başlatma kompleksinin gelişimini önler ve böylece bakterilerin çoğalmasını önler (Papich, 2016).

Nükleik asit sentezini inhibe eden antibiyotikler

Rifamisin ve florokinolonlar gibi bazı antibakteriyel ilaçlar sırasıyla RNA ve DNA'yı inhibe ederek işlev görür.

Rifamisin

Rifamisin, DNA/RNA yolunun derinliklerindeki polimeraz alt birimine sıkı bir şekilde bağlanarak bakteriyel DNA'ya bağımlı RNA polimerazı inhibe eder ve uzayan RNA'nın doğrudan bloke edilmesine olanak tanır. Bakteriyel RNA polimeraz enzimleri yapısal olarak ökaryotik RNA polimeraz enzimlerinden farklılık gösterir ve bakteriyel hücrelere karşı seçici toksisiteye izin verir (Bhattacharjee, 2016).

Florokinolonlar

Kinolonlar, DNA girazın A alt birimine güçlü bir afiniteye sahip olup, onun iplikçik bölünmesine ve yeniden mühürleme rolüne müdahale ederek normal hücre bölünmesini engeller. Bu enzime karşı daha yüksek afiniteye sahip ilaçlar, Gram-pozitif bakterilere karşı daha büyük bir etki sağlayabilir (Aldred ve ark., 2014).

Metabolik yolların inhibisyonu

Bazı sentetik antibiyotikler, bakteriyel enfeksiyonları kontrol etmek için anti-metabolitler veya bakteriyel metabolik enzimlerin rekabetçi inhibitörleri olarak işlev görür.

Sülfonamidler

Tetrahidro-folik asit (THF) sentezinde bir adım olan dihidrofolat sentetaz'a bağlanmak için para-aminobenzoik asit (PABA) ile rekabet ederek sülfonamidler, pteridin ve PABA'nın dihidropteroik aside enzimatik dönüşümünü engeller. THF, pürin ve dTMP sentezi için gereklidir ve inhibisyonu bakteri üremesini kısıtlar (Akter ve ark., 2020).

Trimetoprim

Trimetoprim, dihidrofolatın (DHF) THF'ye dönüşümünde rol oynayan ana enzimlerden biri olan dihidrofolat redüktazı ters yönde inhibe eder. THF, bakteriyel proteinlerin ve nükleik asitlerin sentezinin yanı sıra bakteriyel hayatta kalma için de gereklidir; dolayısıyla sentezinin engellenmesi bakterisidal etkiyle sonuçlanır (Wrobel ve ark., 2020).

Hücre zarı fonksiyonunun inhibisyonu

Polimiksinler (polimiksin B ve E) gibi küçük bir antibiyotik sınıfı, bakterilerin hücre zarını parçalamaktadır. Bunlar, Gram-negatif bakterilerin lipopolisakkarit kısmına müdahale ederek membranı tahrip eden deterjan benzeri lipofillerdir (Uddin ve ark, 2021).

Tablo1: Farklı antibiyotiklerin etki şekli (Uddin ve ark, 2021)

Aksiyon modu	**Hedefler**	**İlaç sınıfı**	**Spesifik ilaçlar örneği**
Hücre duvarı sentezi inhibisyonu	Penisilin bağlayıcı protein	β-laktamlar	Penisilin G, amoksisilin ve sefalosporin C
	Peptidoglikan alt birimleri	Glikopeptitler	Vankomisin
	30 sn alt birimi	Aminoglikozitler ve tetrasiklinler	Streptomisin, gentamisin, neomisin, tetrasiklin ve doksisiklin
Protein sentezinin inhibisyonu	50 sn alt birimi	Makrolidler, kloramfenikol ve oksazolidinonlar	Eritromisin, azitromisin, kloramfenikol ve linezolid
Nükleik asit sentezinin inhibisyonu	RNA	Rifamisin	Rifampin
	DNA	Florokinolonlar	Siprofloksasin ve ofloksasin
Anti-metabolitler	Folik asit sentez enzimleri	Sülfonamidler ve trimetoprim	Sülfametoksazol, dapson ve trimetoprim.
Membranları bozun	Lipopolisakkaritler	Polimiksinler	Polimiksin B ve kolistin

Bakterilerin Antibiyotiklere karşı Direnç mekanizmaları

β-Laktamazlar

β-laktam halkasının bu enzimler tarafından hidrolizi, β-laktamları inaktif hale getirir. Belirli β-laktam ajanlara ve sınıflara olan afiniteleri, yapıları ve klavulanik asit gibi β-laktamaz inhibitörlerine tepkileri açısından farklılık gösteren birçok farklı β-laktamaz türü vardır.

Enterobacteriaceae (örn. *E.coli* , *Klebsiella* spp., *Enterobacter* spp.) tarafından üretilen geniş spektrumlu β-laktamazların (ESBL'ler) yükselişi, bu organizmalarla oluşan enfeksiyonların tedavisini zorlaştırır. Çünkü

penisilinlere ve sefalosporinlere (birinci, ikinci ve üçüncü nesil) direnç kazandırırlar. *E.coli* ve *K. pneumoniae'de* üçüncü nesil sefalosporinlere karşı direnç 2012-2015'te AB'de önemli ölçüde arttı (MacGowan, Macnaughton 2017).

Karbapenemazlar

Karbapenemler ESBL enzimlerine karşı stabildir. Ancak karbapenemaz üreten organizmaların artan yaygınlığı nedeniyle bunların kullanışlılığının tehdit altında olduğunu görüyoruz. Karbapenemaz enzimleri arasında metallo-β-laktamazlar, NDM-1, VIM ve IMP ve metallo olmayan enzimler KPC ve OXA-48 yer alır. Karbapenemazlar sıklıkla diğer antibiyotik direnç mekanizmalarıyla birlikte bulunur ve bu da tedavi zorluklarını artırır.

Karbapenemaz üreten Enterobacteriaceae (CPE'ler) küresel olarak yayılmıştır ve şu anda Güney Avrupa'nın bazı kısımları ve gelişmekte olan ülkeler de dahil olmak üzere birçok ülkede endemiktir. Birleşik Krallık'taki CPE sürveyansı, 2015 yılına kadar geçen on yılda bu tür izolatların sayısında dramatik bir artış olduğunu göstermiştir (ESPAUR, 2016).

Çoklu dirençli Gram negatif bakteriler

GSBL ve CPE'lerin yanı sıra, bazı fermentatif olmayan Gram-negatif organizmaların, özellikle *P. aeruginosa* ve *Acinetobacter* spp.'nin çoklu dirençli suşları da önemli sorunlara neden olmuştur. Bu organizmalar, nozokomiyal salgınlar da dahil olmak üzere sağlık hizmeti kaynaklı enfeksiyonlarda daha yaygın olarak görülür; izolatlar birden fazla direnç mekanizmasına sahip olabilir.

Neisseria gonore

Yıllar geçtikçe, *N.gonorrhoeae* sülfonamidlere , penisiline , tetrasiklinlere ve daha sonra kinolonlara karşı dirençli hale geldi ve bu da üçüncü kuşak sefalosporin sefiksiminin birinci basamak tedavi olarak kullanılmasına yol açtı .

MRSA ve glikopeptid/vankomisin dirençli *S. aureus* (VRSA)

MRSA enfeksiyonlarının kontrolü, antibiyotik direnciyle mücadelede bir başarı öyküsü olmuştur. Birleşik Krallık'ta MRSA bakteriyemi oranları, 2000'li yılların ortasından 2012'ye kadar dramatik bir düşüşün ardından

düşük kalmaya devam etmektedir. Düşüşün nedenleri arasında muhtemelen antimikrobiyal yönetim, tarama ve daha iyi hasta bakımı programlarındaki gelişmeler yer alıyor.

MRSA oranındaki düşüşler, 2012'den 2015'e kadar genel AB/AEA nüfusunda azalmayla birlikte Avrupa'nın başka yerlerinde de gösterilmiştir. Ancak bu düşüş MRSA konusunda kayıtsız kalabileceğimiz anlamına gelmez. Çünkü MRSA yüzdeleri birçok Avrupa ülkesinde yüksek kalıyor (örn. Romanya'da>%50). Yüksek MRSA seviyeleri, VRSA'nın ortaya çıkmasına neden olan yüksek düzeyde vankomisin kullanımına yol açmaktadır. Yüksek düzeyde vankomisin direnci , muhtemelen vankomisine dirençli Enterokoklardan *(* VRE) transfer yoluyla *VanA geninin* kazanılmasıyla ilişkilidir ; Neyse ki bu izolatlar dünya çapında çok nadir görülmektedir (MacGowan, Macnaughton 2017).

Vankomisine dirençli Enterokoklar

Enterokoklar, zaman zaman endokardit , protez eklem enfeksiyonu gibi derin enfeksiyonlara neden olan, nispeten düşük virülansa sahip organizmalardır. Linezolid , daptomisin ve tigesiklin gibi birçok yeni antibiyotiğin VRE'ye karşı aktivitesi olmasına rağmen, vankomisine dirençli suşların tedavisi özellikle zor olabilir . Enterokoklardaki vankomisin direnci, peptidoglikan öncüsünde değişiklikler üreten ve vankomisinin bağlanmasını önleyen çeşitli genlerden biri (örn. VanA geni) tarafından kodlanır.

Penisiline dirençli *S. pneumoniae*

Penisilin duyarlılığı azalmış pnömokokların prevalansı 2015 yılında Birleşik Krallık'ta %7,8'e yükseldi, ancak bu oran diğer birçok Avrupa ülkesine göre daha düşük kaldı. Bu tür suşlar, menenjitin ampirik tedavisinde kullanılan üçüncü kuşak sefalosporinlere karşı duyarlılığın azaldığını gösterebileceğinden, pnömokokal menenjit tedavisinde özellikle önemlidir.

Tüberküloz (TB)

Tüberküloz, 'duyarlı' suşlardan kaynaklansa bile tedavisi zor bir hastalıktır ve çoğu zaman sıkıntılı yan etkilere sahip olan, aylarca antibiyotik kombinasyonu gerektirir. Direnç, tedavinin daha uzun sürmesi, tedavi başarısızlığı riskinin artması ve daha sık ve ciddi yan etkilerle birlikte daha yeni ajanların zorunlu olarak kullanılması nedeniyle bunu daha da zorlaştırmaktadır. Çoklu ilaca dirençli (en azından izoniazid ve rifampisine

dirençli) veya ilaca büyük ölçüde dirençli mikobakteriler artık dünya çapında, özellikle Hindistan, Çin ve Çin'de rapor edilmiştir (MacGowan, Macnaughton, 2017).

Antibiyotik direncinin önlenmesine yönelik tedbirler (Antibiyotik direnci nasıl aşılabilir?)

Antimikrobiyal yönetim: Antibiyotik kullanımının kontrolünün, gelişmekte olan ülkeler de dahil olmak üzere küresel ölçekte iyileştirilmesi gerekmektedir. Bu ülkelerde reçetesiz antibiyotik kullanımının durdurulması ve reçete yazanların antimikrobiyal direnç konusunda eğitilmesi, kullanımın kontrol altına alınmasına yardımcı olabilir. Uygunsuz talebin azaltılması için küresel kamuoyunun farkındalığının arttırılması da gerekmektedir. Tarımsal kullanım, büyümenin teşvik edilmesiyle değil, enfekte hayvanların tedavisiyle sınırlı olmalıdır. Etkili antimikrobiyal yönetimin sağlanması için antibiyotik kullanımı ve direncinin gözetiminde önemli iyileştirmeler yapılması gerekmektedir. ·

Araştırma ve geliştirme: Tedavi edilemeyen enfeksiyonları önlemek için özellikle yeni etki mekanizmalarına sahip yeni antibiyotiklerin tanımlanması ve üretilmesi gerekmektedir. İlaç şirketlerine, gereksiz kullanımı teşvik etmeden yeni ilaçların inovasyonunu ödüllendirerek, mali açıdan uygun bir şekilde antibiyotik geliştirmeleri için ekonomik teşvikler sağlamak için kamu yatırımı ve uluslararası işbirliğine ihtiyaç vardır. Antibiyotiklerin ekonomik ve toplumsal değerinin daha iyi anlaşılması önemlidir.

Kamu kampanyaları: Antimikrobiyal direnç konusunda küresel işbirliği de dahil olmak üzere toplumda uygun eylem için daha geniş farkındalık ve destek kazanmaya yönelik kampanyalar gerçekleştirilmelidir.

KAYNAKLAR

Akova, M. (2016). Epidemiology of antimicrobial resistance in bloodstream infections. Virulence, 7(3), 252-266.

Akter T., Shahriar A., Alo M., Rahman T., Emran T.B. (2020). Survival assessment of pathogenic bacteria with antibiotic resistance traits from fresh summer royal grape: In vitro microbial challenge test J Microbiol Biotechnol Food Sci, 10 pp. 344-349, 10.15414/jmbfs.2020.10.3.344-349

Aldred K.J., Kerns R.J., Osheroff N. (2014). Mechanism of quinolone action and resistance Biochemistry, 53 pp. 1565-1574.

Anonim, 2024.Drug-Resistant Infections: A Threat to Our Economic future (March 2027). https://www.worldbank.org/en/topic/health/publication/drug-resistant-infections-a-threat-to-our-economic-future. [Erişim tarihi 2.02.2024].

Bengtsson-Palme, J., Kristiansson, E., Larsson, D.G.J. (2018). Environmental factors influencing the development and spread of antibiotic resistance. FEMS Microbiol. Rev. 42, 68–80.

Bhattacharjee M.K. (2016). Antibiotics that inhibit nucleic acid synthesis Chemistry of antibiotics and related drugs, Springer International Publishing pp. 109-128.

Blair, J. M. A., Webber, M. A., Baylay, A. J., Ogbolu, D. O., Piddock, L. J. V. (2015). Molecular mechanisms of antibiotic resistance. Nature Reviews Microbiology, 42-51.

Chellat, M. F., Raguž, L., & Riedl, R. (2016). Targeting antibiotic resistance. Angewandte Chemie International Edition, 55(23), 6600-6626.

Dadgostar P. (2019). "Antimicrobial Resistance: Implications and Costs". Infection and Drug Resistance. 12: 3903–3910.

Frieri, M., Kumar, K., & Boutin, A. (2017). Antibiotic resistance. Journal of infection and public health, 10(4), 369-378.

Garima K., Saurabh S., Ashok E. (2018). Action and resistance mechanisms of antibiotics: a guide for clinicians. J Anaesthesiol Clin Pharmacol, 34 pp. 46-50.

Giedraitiene, A., Vitkauskiene, A., Naginiene, R., Pavilonis, A. (2011). Antibiotic resistance mechanisms of clinically important bacteria. Medicina, 47, 137–146.

Grossman T.H. (2016). Tetracycline antibiotics and resistance. Cold Spring Harb Perspect Med, 610.1101/cshperspect.a025387.

Krause K.M., Serio A.W., Kane T.R., Connolly L.E. (2016). Aminoglycosides: an overview. Cold Spring Harb Perspect Med, 610.1101/cshperspect.a027029

MacGowan A.P. (2008). Clinical implications of antimicrobial resistance for therapy. J Antimicrob Chemother, 62 (suppl 2) pp. ii105-i114.

MacGowan A., Macnaughton E . (2017). Antibiotic resistance Med (United Kingdom), 45 pp. 622-628.

Mai-Prochnow A., Clauson M., Hong J., Murphy A.B. (2016). Gram positive and gram negative bacteria differ in their sensitivity to cold plasma. Sci Rep, 6.

Martinez, J.L. (2011). Bottlenecks in the transferability of antibiotic resistance from natural ecosystems to human bacterial pathogens. Front. Microbiol. 2, 265.

Munita, J.M., Arias, C.A. (2016). Mechanisms of antibiotic resistance. Microbiol. Spectr. 4, 1–37.

Murray, CLJ ve ark. (2022). Lancet. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)02724-0. [Erişim tarihi 14.02.2024].

O'Neill J (Mayıs 2016). "Tackling drug-resistant infections globally: final report and recommendations" . [Erişim tarihi 2.12.2024].

Page M.G.P. (2012). Beta-lactam antibiotics. Antibiotic discovery and development, vol. 9781461414, Springer US pp. 79-117.

Parnham M.J., Haber V.E. , Giamarellos-Bourboulis E.J. , Perletti G., Verleden G.M. , Vos R. (2014). Azithromycin: mechanisms of action and their relevance for clinical applications. Pharmacol Ther, 143 pp. 225-245.

Papich M.G. (2016) Linezolid Saunders handbook of veterinary drugs, Elsevier pp. 451-452.

Public Health England. English surveillance programme for antimicrobial utilisation and resistance (ESPAUR). Report 2016. https://www.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/575626/ESPAUR_Report_2016.pdf. [Erişim tarihi 10.02.2024].

Samuel S (2019). "Our antibiotics are becoming useless". Vox. Archived from the original on 11 May 2021. [Erişim tarihi 2.02.2024].

Smillie, C.S., Smith, M.B., Friedman, J., Cordero, O.X., David, L.A., Alm, E.J. (2011). Ecology drives a global network of gene exchange connecting the human microbiome. Nature, 480, 241–244.

Uddin, T.M., Chakraborty, A.J., Khusro, A., Zidan, B.R.M., Mitra, S., et al. (2021). Antibiotic resistance in microbes: History, mechanisms, therapeutic strategies and future prospects. J. Infect. Public Health,14, 1750–1766.

Urban-Chmiel R, Marek A, Stępień-Pyśniak D, Wieczorek K, Dec M, Nowaczek A, Osek J. (2022). Antibiotic Resistance in Bacteria—A Review. Antibiotics. 11(8):1079.

Van Hoek, A.H., Mevius, D., Guerra, B., Mullany, P., Roberts, A.P., Aarts, H.J. (2011). Acquired antibiotic resistance genes: An overview. Front. Microbiol. 2, 203.

Wang F. , Zhou H. , Olademehin O.P. , Kim S.J. , Tao P. (2018). Insights into key interactions between vancomycin and bacterial cell wall structures. ACS Omega, 3 pp. 37-45.

WHO (2023). Antimicrobial resistance. https://www.who.int/news-room/fact sheets/detail/antimicrobial-resistance [Erişim tarihi 13.02.2024].

WHO (2014a). Antimicrobial resistance: global report on surveillance 2014". WHO.https://web.archive.org/web/20150515101620/http://www.who.int/drugresistance/documents/surveillancereport/en/. [Erişim tarihi 10.02.2024].

WHO (2014b). WHO's first global report on antibiotic resistance reveals serious, worldwide threat to public healt.

http://www.who.int/mediacentre/news/releases/2014/amrreport/en/ [Erişim tarihi 10.02.2024].

Wrobel A., Maliszewski D., Baradyn M., Drozdowska D. (2020). Trimethoprim: an old antibacterial drug as a template to search for new targets. Synthesis, biological activity and molecular modeling study of novel trimethoprim analogs Molecules, 25 10.3390/molecules25010116.

AKILCI İLAÇ KULLANIMIN TOPLUM SAĞLIĞI AÇISINDAN ÖNEMİ VE SAĞLIK ÇALIŞANLARININ RÖLÜ

Beyhan BAŞKAN

- Kurum Bilgisi: Endodonti, Kahramanmaraş Ağız ve Diş Sağlığı Hastanesi, Kahramanmaraş/TÜRKİYE
- ORCID: 0000-0002-2463-4011
- Mail: dt_beyhan@hotmail.com

Hatice Kübra BAŞKAN

- Kurum Bilgisi: Çocuk Diş Hekimliği, Diş Hekimliği Fakültesi, Kahramanmaraş Sütçü Imam Üniversitesi, Kahramanmaraş/TÜRKİYE
- ORCID: 0000-0002-4009-1096
- Mail: kubrabaskan@ksu.edu.tr

Burhan BAŞKAN

- Kurum Bilgisi: SBÜ Van Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Göz Hastalıkları Kliniği, Van/TÜRKİYE
- ORCID: 0000-0002-2481-9892
- Mail: drburhanbaskan@gmail.com

Akılcı İlaç Kullanımının Toplum Sağlığı Açısından Önemi

Dünya Sağlık Örgütü tarafından Akılcı ilaç kullanımı (AİK), hastanın klinik ihtiyaçlarına cevap verecek, en düşük maliyet ile ideal doz ve uygun zaman dilimlerinde tedavinin uygulandığı kurallar bütünü olarak tanımlanmaktadır. Bir diğer tanımla AİK, ilaç tedavisinin güvenli ve etkili uygulanmasına imkan tanımasının yanı sıra, ekonomik biçimde de gerçekleştirilmesinde hekimler ve eczacılar başta olmak üzere diğer sağlık çalışanları ve toplumun rasyonel davranmasını amaçlayan bir bütünüdür (Toklu ve ark., 2012).

İlaçlar, hastalıkların tedavi edilmesi ve iyileştirilmesi amacıyla kullanılan yarı kimyasal materyallerdir. İlaçların beklenilen etkisinin görülmesi ancak talimatlara en uygun şekilde kullanılmasıyla mümkün olmaktadır ve doğru ilacın doğru zamanda doğru şekil ve dozda uygulanması gerekmektedir. Aksi durumda hastanın tedavisine katkı sağlamaktan ziyade hastada önemli tıbbi zararlar ortaya çıkmasına ilave olarak ciddi toplumsal maliyetler de doğurmaktadır (Abacıoğlu, 2011).

AİK'da belirli ilkelere riayet etmek oldukça önemlidir. Bunlar; uygunluk, güvenlilik, maliyet ve etkinliktir. Hasta-hekim iletişimin uygun şekilde gerçekleşmesiyle tedavinin kişiselleştirilmesi, uygunluk ve etkinlik ilkelerinin sağlanmasına ek olarak doğru ilacın seçilip hastaya doğru tedavinin uygulanmasına olanak sağlayacaktır. Güvenlilik ilkesi gereği ilacın olası yan etkilerinin minimumda tutulması ile ilacın maliyeti en düşük düzeyde olacak şekilde seçilmesi AİK doğru şekilde gerçekleşmesini sağlayacaktır. Hastalığın doğru teşhisi, hastaya göre kişisel tedavi yöntemi ve ilacın seçilmesi, son olarak tedavinin takibi AİK sürecinin basamaklarıdır. Sağlıklı şekilde bu basamakların uygulanabilmesinde hekim, hasta ve eczacının dışında diğer sağlık çalışanları, hasta yakınlarının da önemli sorumlulukları bulunmaktadır. Hastanın ilaç kullanımda akılcı davranmamasına ilave olarak ilaç tedariğinde hekim-hasta- eczacı üçgeninde olumsuzluk yaşanması AİK sürecinin doğru şekilde ilerlemesine engel olup tedavinin etkinliğini azaltıp, maliyetleri artırabilir (Akıcı ve ark., 2002).

Akılcı İlaç Kullanımının Basamakları

AİK, hastalığın doğru teşhisi, hastaya uygun tedavi ve ilaç seçimi ile tedavinin takibini içeren bir süreç içinde değerlendirilmektedir.

Hastalığın Doğru Teşhisi

Hekim ve hasta arasındaki iletişimin doğru kurulması hastalığın doğru teşhis edilmesi ve doğru tedavi süreci bakımından oldukça önemlidir. Hekim, muayene ve şikayetlerin dinlenmesi için yeterli zamanı ayırmalıdır. Buna ilave olarak hastanın tıbbi geçmişi hakkında da bilgi sahibi olmak doğru teşhis açısından önem arz etmektedir (Akıcı ve ark., 2013).

Hastaya Uygun Tedavi ve İlaç Seçilmesi

Doğru tanının konmasıyla hastaya uygun tedavi ve ilaç seçimi aşamasına geçilir. Hastanın özel durumları (yaş, gebelik, kronik rahatsızlık vb.), tıbbi geçmişi gibi her hastaya özgü bilgiler öğrenilerek tedavi ve ilaç belirlenmelidir.

Tedavinin Takibi

AİK'nın en önemli basamaklarından biri olan tedavi sürecinin takibinde hekimle birlikte hemşire ve eczacının belirli sorumlulukları vardır. Hastanın hekim ve eczacı tarafından reçetelenen ilaçla ilgili yeterli seviyede bilgilendirilmesi, yatan hastalara ilacın verilmesi aşamasında da hemşirenin sorumluluğu çok önemlidir.

Sonuç olarak AİK'nın bütün basamaklarında, hastaların AİK ile ilgili yeterli düzeyde bilinçlendirilmesi sağlanmalıdır (Yılmaztürk, 2013).

Akılcı İlaç Kullanımının İlkeleri

AİK sürecinde etkinlik, güvenlilik, uygunluk ve maliyet gibi bazı ilkeler doğrultusunda hareket etmek oldukça önemli yer tutar (Uzuner, 2015).

Etkinlik

Etkinlik, ilaç tedavisinin hedefine ne kadar ulaşacağının ölçütüdür ve ilacın farmakokinetik ve farmakodinamik özelliklerini kapsamaktadır. Tedavi sürecinde ilacın amaçlanan hedefi gösterebilmesi için teşhisin doğru konması çok önemlidir. Teşhis aşamasında hastanın tıbbi hikayesi dinlenmeli, laboratuvar bulguları ile hekimin tecrübe ve bilgi birikimi desteklenmelidir. Hasta-hekim ilişkisinin sağlıklı kurulması, tedaviye uygun ilacın belirlenmesi için oldukça önemlidir. Etkinlik ilkesinin amacı, reçete edilen ilacın tedavi sonunda hedeflenen noktaya varılmasını sağlayacak yeterlilikte olmasıdır (Gelal, 2015).

Güvenlilik

AİK'da güvenlilik ilkesi, ilaca bağlı beklenmedik reaksiyonların ve yan etkilerin en az düzeyde olmasıdır. İlacın faydalı etkilerine ilave olarak ilaç kullanımına bağlı ortaya çıkan güvenliliği tehdit eden etkenler olabilir. Oluşan yan etkilerin ortaya çıkma sıklığı ve derecesi bunlardan biridir. Bazen ilaç kullanımına bağlı yan etki artışı ilaç güvenliği sınırlarının aşılmasına ve ilaç tedavisinin sonlandırılmasına neden olabilmektedir (Eşkazan, 1999).

İlaç güvenlilik düzeyini belirleyen etkenlerden biri de ilacın bağımlılık ya da tolerans oluşturmasıdır. Hastanın psikolojik durumu ve ilacın kimyasal niteliği, ilacın bağımlılık oluşturma riski ile yakından ilgilidir. Doğru ilaç seçiminde hekim, bu riskleri göz ardı etmemelidir. Kullanılan ilaca karşı tolerans gelişmesi, ilacın yan etkilerine yönelik istenen bir durumdur ancak ilacın tedavi edici etkilerine karşı direnç gelişmesi ilaçtan yararlanım düzeyini azaltacaktır. Bu durumda ilacın dozu artırılabilir ya da muadil bir ilaç kullanılabilir. Tahmin edilemeyen ilaç reaksiyonları ve alerji gelişimi de ilacın güvenlilik düzeyine etki etmektedir. İlaca karşı tahmin edilemeyen reaksiyonlara karşı hasta yakından takip edilmeli ve meydana gelen reaksiyonların hekime bildirilmesi akılcı ilaç kullanımının önemli basamaklarındandır. İlaç güvenlilik düzeyine etki eden bir diğer faktör de birçok ilacın aynı anda kullanımı ile gelişen ilaç etkileşimleridir. Polifarmaside ortaya çıkan ilaç etkileşimlerinin büyük bir kısmı uygunsuz ilaç kullanımı nedeniyle ortaya çıkan ve önlenebilir durumlardır. İlaç etkileşiminde gelişebilecek riskler, ilaçtan dolayı gelişen ve ile ilişkili riskler şeklinde iki gruba ayrılmaktadır. İlaçtan dolayı gelişen riskleri ilacın toksik etkisinin yüksek olması, ilacın vücudu terk etme hızı ile vücuda girdiği hız arasında farklılık olması ve terapötik penceresinin dar olması olarak sıralanabilir. Hasta ile ilişkili riskler ise bireyin yaşı, polifarmasi, ilacın kullanma süresi, genetik ve başka hastalıkların olması gibi durumlardır (Uluoğlu, 2015).

İlaç etkileşimleri nedeniyle oluşacak etkilerin tümünü bilmek mümkün olmamaktadır. Fakat herhangi bir durum meydana geldiğinde akılcı ilaç kullanımı bağlamında uygulanması gerekenler;

- ✓ Polifarmasi durumunda ilaç etkisinde azalma ya da ilacın toksisitesinde artış meydana geldiğinde ilaç etkileşimi ihtimali düşünülmelidir.
- ✓ Hastanın beslenme alışkanlıkları ve kullandığı ilaçlar tedavi süreci boyunca sorgulanmalıdır.

- ✓ Hastanın kullandığı ilaçların birden fazla olması ve birçok hekimle ilişkili hastalığının mevcut olduğu durumlarda ilaçların aynı eczacıdan temini, ilaç etkileşimlerinin izlenmesi amacıyla oldukça kolaylık sağlayacaktır.

Uygunluk

AİK'da hekimin tedavi metodunun ve reçete edilen ilacın hastaya uygunluğu, hastanın tedavi sürecine uyumu kadar önemlidir. Hekim, hastanın özel durumlarını (yaş, hamilelik vb.) dikkate alarak hastaya reçete yazmalı ve ilaın kullanımının kolay formda olmasına özen göstermelidir (Toklu ve ark., 2010).

Hastanın kilosu ilaç dağılım hacmine etkisinden dolayı çok önemlidir. Hamilelik döneminde kullanılacak ilaçlar bebeğe de etki edebilir ve annenin fizyolojik olarak değişimi kullanılacak ilacın kinetiğini etkilemektedir. Bundan dolayı hamileliğinin ilk trimesterinde bulunan anne adayları ve hamilelik olasılığı bulunan hastalar açısından birçok risk barındırmaktadır. Hastalığa ve tedavi sürecine uygun ilaç seçiminde patolojik durumun varlığının yanı sıra, olası ilaç yan etkileri kilo, emzirme, gebelik, hastanın hastalık geçmişinin ve yaş gibi fizyolojik özellikler, eğitim düzeyi ve hobiler vs. gibi gündelik yaşam durumları ile hastanın uyumu da dikkate alınmalıdır. İlacın farmasötik şekli, hastanın patolojik, fizyolojik özellikleri ve yaşam biçimi kadar ilacın hastaya uygunluğunun tespitinde önemlidir. Örneğin; yutma güçlüğü mevcut bireylerde ve çocuklarda ilacı yutma kolaylığı için sıvı ilaç formları kullanılabilir. Önemli olan hastanın ilaçtan biyoyararlanım düzeyidir. İlacın biyoyararlanımına etki eden faktörler; ilacın uygulanma şekli, farmasötik biçimi, etken maddesinin kimyasal özelliği ve hasta özellikleri şeklinde belirtilebilir (Eşkazan, 1999).

İlacın uygunluğunun tespit edilmesinde tedavinin izlenmesi ve uygulanan ilacın etki gücünün belirlenmesi oldukça önemlidir. Bazen hasta düzenli ve doğru şekilde ilaç kullanmasına rağmen tedavi sonucunda beklenen iyileşme olmayabilmektedir. Bu durumlarla karşılaşmamak için ilacın etki gücünün belirlenmesi önemlidir (Toklu, 2015).

Maliyet

Hastaların bütçelerine ve topluma maliyeti en az olan ilacın tercih edilmesidir. İlaç tercihinde uygulanan tedavinin toplam maliyeti hesaplanır. Maliyet değerlendirilmesi yapılırken ülkedeki imkanlar, geri ödeme sistemi ve akut-kronik hastalıklarda ilaç kullanımı da göz ardı edilmemelidir. Tedavi maliyeti düşük olmalıdır. İlacın kolayca bulunması da maliyet açısından

dikkat edilmelidir. Sağlık hizmetleri kişiye verilen temel hizmetlerdir ve bir kısmı kamu hizmeti niteliğindedir. Ancak sağlık hizmetlerinde özelleştirilme yapılması, karın maksimum olup maliyetin azaltılması prensibi doğrultusunda çalışan özel sektör tarafından bireyin sağlığının metalaştırılmasına neden olacaktır. Bireyin sağlığının kar elde etme prensibine dayanan özel sektörün karşısında sağlık hizmetlerinden kamu elinin çekilmemesi oldukça önemlidir. Aksi halde toplumsal maliyeti fazla olacaktır. Sonuç olarak, istenen iyileşmenin sağlanması için ilaç seçimi etkili, güvenilir ve düşük maliyetli, ilaç etkileşimleri göz önüne alınarak ve güncel kılavuzlara en uygun şekilde yapılmalıdır (Toklu, 2015).

Akılcı İlaç Kullanımında Hatalar ve Sorunlar

İlacın hastaya sunum süreci için sorumluluğunu bilen, eğitimli ve bilinçli bireyler gerekmektedir. Fakat, ne kadar titizlik gösterilsede hep hatalar ve sorunlar ortaya çıkma riski vardır (WHO, 1987; Özçelikay ve ark., 2011).

Potansiyel Hatalar

- ✓ Teşhis veya reçete hatalı olabilir.
- ✓ Yanlış ilaç verilebilir.
- ✓ Ilaç dozu hatalı olabilir.
- ✓ Hazırlanan ilacın terkibinde hata olabilir.
- ✓ Kutu sayısı eksik veya fazla olabilir.
- ✓ Kutunun üzerine eksik veya yanlış bilgi yazılmış olabilir.
- ✓ Hastalık süreci ve ilacı kullanma, saklama talimatları hakkında yetersiz veya hatalı bilgi verilmiş olabilir.
- ✓ Hastanın doğru anladığından emin olmak için geri bildirim alınmaması sayılabilir.

Potansiyel Sorunlar

Hasta Kaynaklı Sorunlar

- ✓ Tedaviye uyum gösterme eksikliği
- ✓ Hastaların reçetesiz ilaç kullanma alışkanlıkları
- ✓ Hastaların bilgi eksikliği ve bilgilendirilme konusundaki isteksiz olmaları
- ✓ Hastaların jenerik ilaçlar konusundaki önyargıları
- ✓ Hastaların reçetelerinin karşılanma sürecinde aceleci davranmaları

Reçete Kaynaklı Sorunlar

- ✓ Etkin madde yazılmaması
- ✓ E-reçete ile ilgili sorunlar
- ✓ Piyasada bulunmayan ilaçlar
- ✓ Reçete eksikleri
- ✓ Okunaksız yazılar

Hekim Kaynaklı Sorunlar

- ✓ Hekim ile hastanın iletişim sorunları
- ✓ Zaman sorunu
- ✓ Etik sorunlar
- ✓ Lisans eğitiminin gerçek hayatla örtüşmemesi
- ✓ Firma baskısı veya promosyon
- ✓ Bilgi güncellememe

Eczacı Kaynaklı Sorunlar

- ✓ Etik sorunlar
- ✓ Farmakovijilans uygulamaları konusundaki yetersizlik
- ✓ Lisans eğitiminin gerçek hayatla örtüşmemesi
- ✓ Eczacı ile hastanın iletişim sorunları
- ✓ Ekonomik kaygılar
- ✓ Zaman sorunu
- ✓ Bilgi güncellememe

Sistem Kaynaklı Sorunlar

- ✓ Akademisyenlerin güncel eczacılık uygulamaların dan uzak kalması
- ✓ İyi eczacılık veya hekimlik uygulamalarının teşvik edilmemesi
- ✓ Eczane hizmetlerinin standart olmaması
- ✓ Provizyon ve geri ödeme sistemi ile ilgili sorunlar

Akılcı İlaç Kullanımında Sağlık Çalışanlarının Rolü

AİK, ilacın üretim aşamasından ilaç atıklarının imha edilmesine kadar gerçekleşen süreci kapsamaktadır. Bu sürecin doğru şekilde yürütülmesinde

sorumlulukları olan paydaşların rolü oldukça önemlidir. En önemli basamakta bulunan hekimler hastaya yeterli zamanı ayıramamakta ve bu nedenle tıbbi bakım kötü ve yetersiz gerçekleşebilmektedir. Ayrıca özellikle tecrübesi yeterli olmayan hekimlerde görülen tıbbi bilgi yetersizliği de yapılan çalışmalar sonucunda belirtilen önemli eksikliklerdendir. Birden fazla ilaç kullanımında yanlış ilaç kombinasyonları, hastanın tıbbi geçmişi tam olarak öğrenilmeden gerçekleştirilen tedavi ve sonuçta ortaya çıkan reçetelemenin yanlış düzenlenmesi hekimlerin önemli hatalarındandır (Saygılı ve ark., 2015).

Hemşireler AİK sürecinde birinci basamakta diğer önemli role sahip sağlık çalışanıdır. Özellikle yatan hastalarda ilaç kullanımının uygulanması ve takibinde hemşirelerin rolü çok önemlidir. Hemşirelerin sorumluluklarını yerine getirmemesi ve uygun ilacın kullanılmaması önemli hemşire hataları olarak karşımıza çıkabilmektedir. Eczacılar hekimlerden sonra AİK sürecinde önemli sorumlulukları olan diğer sağlık çalışanlarıdır. Reçetenin yanlış incelenmesi eczacılar tarafından yapılan hataların başındadır. Ayrıca hekimlerde olduğu gibi yeterli mesleki tecrübe ve bilgiye sahip olmayan eczacılar da bu süreçte birçok soruna neden olmaktadır. Yasal olmayan uygulamalar ve standart dışı işlemlerin gerçekleştirilmesi de eczacıların yaptığı hataların başında gelmektedir.

Hastalar, AİK sürecinin en önemli paydaşı olmakla birlikte hasta yakınları da önemli role sahiptir. Hastaların AİK sürecine uymasını engelleyen faktörlerin başında hekim-hasta-eczacı üçgeninde meydana gelen eksik iletişim olarak bildirilmektedir. Hasta, hekim ve eczacı arasında uygun iletişimin kurulamaması akılcı olmayan ilaç kullanımına neden olacaktır. Bazen hasta, yeterli iletişim kurulmuş olmasına rağmen verilen tavsiyelere uymayarak akılcı olmayan ilaç kullanımlarına yol açabilmektedir.

Sonuç olarak AİK, hekim, eczacı, hemşire, hasta bakıcı gibi sağlık personeli ve hasta yakını gibi pek çok paydaşla ilişkili ve tedavi sürecinin verimliliğinin artmasını sağlayan, toplumsal maliyetleri en aza indirmeyi amaçlayan politikalar bütünüdür.

KAYNAKLAR

Abacıoğlu N. (2005). Akılcı (rasyonel) ilaç kullanımıÜniversite ve Toplum; 5(4).

Akıcı, A, Ümit U, Narin G, Şule O, Sibel K. (2002). Pratisyen Hekimlerin Akılcı İlaç Kullanımı Konusunda Bilgi ve Tutumlarının Değerlendirilmesi. Sürekli Tıp Eğitimi Dergisi. 11(7):253-257

Akıcı A, Toklu HZ. (2013). Eczacılara Yönelik Akılcı İlaç Kullanımı, Tyolife, 2(5), SGK & Marmara Üniversitesi, ISBN:978-605-4844-2-9.

Toklu HZ, Soybilgin K, Günay AÇ. (2012). Solunumyolu hastalıklarında kullanılan ilaçların akılcı kullanımında eczacının rolü. İlaç Haber Aktüel;8(31):38-4.

Eşkazan E. (1999). Akılcı İlaç Kullanımı. İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri, Akılcı İlaç Kullanımı Sempozyumu, İstanbul, s.9-20.

Gelal A. (2015). Yaşlılarda Akılcı İlaç Kullanımı. Türkiye Klinikleri J Pharmacol Special Topics, 3(1):57-64.

Özçelikay T, Kerry Z, Beşikçi AO, Sevin G, Toklu HZ, Dülger GA. (2011). İlaçla akılcı tedavi sürecinde eczacının karşılaştığı sorunlar, nedenleri ve çözüm önerileri. Türk Farmakoloji Derneği Bülteni; 109:12-3.

Saygılı M, Özer Ö. (2015). Hekimlerin Akılcı İlaç Kullanımına Yönelik Bilgi, Tutum ve Davranışlarının Değerlendirilmesi. Hacettepe Sağlık İdaresi Dergisi, 18(1):35-46.

Toklu HZ, Akıcı A, Keyer Uysal M, Dülger G. (2010). Akılcı İlaç Kullanımı Sürecinde Hasta Uyuncuna Hekim ve Eczacının Katkısı. Türkiye Aile Hekimliği Dergisi; 14: 139-145.

Toklu HZ. (2015). Eczacılık Uygulamalarında Akılcı İlaç Kullanımı. Turkiye Klinikleri J Pharmacol-Special Topics. ;3(1).

Uluoğlu C. (2015). İlaç Etkileşmelerine Akılcı Yaklaşım. Türkiye Klinikleri J Pharmacol Special Topics, 3(1):65-73.

Uzuner A. (2015). Aile Hekimliği Uygulamalarında Akılcı İlaç Kullanımı. Türkiye Klinikleri. J Pharmacol Special Topics, 3(1):48.

WHO. Problems of Irrational Drug Use in Promoting Rational Drug Use. (1987). WHO Action Programmeon Essential Drugs and International Networkfor the Rational Use of Drugs. Eğitim Programı, Nairobi.

Yılmaztürk A. (2013). Türkiye'de Dünyada Akılcı İlaç Kullanımı. Kastamonu Üniversitesi İktisadi ve İdari Bilimler Fakültesi Dergisi, 2(2):42-49.

OBEZLERDE SAĞLIK HİZMETİ ALMANIN EŞİTSİZLİKLERİ VE ETİK BOYUTU ÜZERİNE BİR BAKIŞ AÇISI

Nazan ERENOĞLU SON

- Kurum Bilgisi: Beslenme ve Diyetetik Bölümü, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Anadolu Üniversitesi, Eskişehir/TÜRKİYE
- ORCID: 0000-0003-3614-3604
- Mail: neson@anadolu.edu.tr

GİRİŞ

Yapılan çalışmalar dünyada bulaşıcı olmayan hastalıklar sıralamasında sigaradan sonra ikinci sırada obezitenin olduğunu işaret etmektedir (Sørensen et al, 2022). Şu anda özellikle gelişmekte olan ülkelerde daha hızlı bir artış göstermektedir. Obez bireylerin artışı obeziteye bağlı pek çok hastalığında artmasına neden olurken (Campanavd, 2019), aynı zamanda ülke ekonomilerine de büyük yükler getirmektedir (Tobore, 2020).

Obezite fiziksel sağlık problemleri ve çeşitli hastalıkların yanı sıra psiko-sosyal sorunlara da yol açarak bireylerin özgüvenlerini sarsmakta (Fuentes et al, 2020) ve yaşam kalitesini bozmaktadır (Kushner ve Foster, 2000; Kaya ve Coşkun Uz, 2023). Obezler yaşadıkları sağlık sorunları nedeniyle çok fazla sağlık sorunu yaşamakta ve sağlık kuruluşlarına başvurmaktadır (Boğaz ve ark, 2019). Bu kuruluşlarda aldıkları hizmetler sırasında neler yaşamaktadırlar. Sağlık hizmetlerine ulaşımları sırasında obezitelerinden dolayı yaşadıkları farklılıklar diğer bir deyişle eşitsizlikler var mıdır? Eğer bu duruma maruz kalıyolar ise bu durum etik midir? Bu makalede değinilmek istenen konulardır.

Dünyada yaşayan herkesin sağlığının korunması ve sağlık hizmeti alma hakkı vardır. Ancak bu haklar öncelikle kişinin kendi sağlığını korumak istemesi ile başlayarak sağlık güvencesinin varlığı yada sahip olduğu ekonomik koşulları ile şekillenmektedir. Bireylerin sağlık hizmeti alırken yaşadıkları eşitsizlikler ve bu eşitsizliklerin azaltılması halk sağlığının önceliği olmalıdır. Dünyanın teknolojiye ayak uydurması ile sağlık alanında yeni geliştirilen sistemler (Kırılmaz ve Kırılmaz, 2014) ve bunların sağlık sistemine entegre olması eşitsizlikler üzerinde nasıl bir etki yaratmaktadır. Bu sistemler yalnızca sağlıktaki farklılıkların azaltılmasına değil, aynı zamanda adaletsiz olduğu düşünülen sağlık farklılıklarının da azaltılmasına dayanmaktadır (Braveman ve diğerleri, 2011; Smith, 2015). Sağlıkta eşitsizlik yada aynı sağlık hizmetini alırken ortaya çıkan farklılıkların azaltılması çabaları önce halk sağlığı birimlerinin müdahalelerini, sonra da etikçilerin bu farkların ne kadar-ne şekilde etik olduğunu belirledikleri standartları ile ortaya çıkabilir. Tabii burada adaletsiz olarak nitelendirilen farkların neler olduğu, toplumu nasıl etkilediği, ortaya konulacak etik standartların sonuçlarının nasıl olacağı iyi analiz edilerek standartlar oluşturulmalıdır (NCCDH, 2020).

Adil ve eşitlik odaklı toplum düzeyindeki sağlık müdahalelerine hangi etik standardın rehberlik etmesi gerektiği konusunda birçok etik tartışmaya rağmen, bu standartlar sistematik olarak dikkate alınmamış veya halk sağlığı

tarafından yürütülen birçok araştırma ve uygulamaya entegre edilmemiştir (Asada et al, 2014; Beauchamp, 1976; Persad, 2019; Smith, 2023). Bu durum halk sağlığı birimlerinin ve etikçilerin sağlıkta eşitlik yada adil hizmet alma konularında tam bir uzlaşı sağlayamaması, yada bu farklılıkları göz ardı etmelerinden kaynaklanmaktadır. Bu durum özellikleri geniş ölçekli yapılan halk sağlığı çalışmalarının sonuçlarını etkileyebilmektedir. Mevcut nüfus üzerinde ve sıklıkla online yapılan taramalar örtülü, ve/veya sağlıktaki hangi farklılıkların adaletsiz olduğunu göstermemektedir. Hangi sağlık hizmetlerinde eşitsizlik olduğu yada hangi hasta grupları için daha dikkatli olunması gerektiği, kimin nasıl bir hizmet aldığı konusunda yeterli veri sağlamamaktadır (Harper ve diğerleri, 2010).

Eşitsizliklerin varlığı bir insan hakları sorunu olup, içinde ahlakilik ve etik anlamlar barındıran önlenebilir bir sorundur. 1970'li yıllarda çeşitli ülkelerde daha dikkat çekici boyutta olan sağlık hizmetleri alma eşitsizlikleri dikkati çekmiş ve birçok ülke bu durumu düzeltebilmek için çeşitli yollara başvurmuştur. Ancak günümüzde hala tam olarak önlenememiş ve yeni yasa ve normlara ihtiyaç duyulan bir alandır. Toplumsal faktörlere bağlı olan önleme politikaları ve etik yaklaşımlar, toplumsal cinsiyet ayırımcılığı, yoksulluk, sağlıksız yaşam koşulları, çevresel faktörler, engeller, kişilerin hastalıklarına bağlı dezavantajları gibi faktörlerden etkilenmektedir (Şimşek ve Kılıç, 2012; Son, 2017). Obezite bu gruplar içinde sayılan birçok faktörden etkilenebildiği gibi, bireyin beden ağırlığına bağlı hastalığın dezavantajları ve toplumsal önyargıya maruz kalarak etik olmayan birçok kısıtlılık yaşamaktadır. Obezler toplum dışında hizmet aldığı sağlık kuruluşlarında da zaman zaman önyargılı yaklaşımlara ve alay edici ifadelere maruz kalmaktadır. Örneğin, morbid obez bir birey sağlık kuruluşunda çalışıyor, "kendisinden bir işlemin normal presedürü dışında yapılması isteniyor" bunu yapamayacağını ifade ettiği an, "azıcık hareket etsen ne olur…., yiyip oturuyorsunuz…." gibi ifadelere maruz kaldığına ben ve birçok sağlık çalışanı tanık olmuşuzdur (Son, 2017). Bu etik bir yaklaşım olarak değerlendirilemez. Aynı şekilde sağlık hizmeti almak isteyen morbid obez bir hastanın başvurduğu sağlık merkezinde asansör yok ise, merdiven çıkamadığı için almak istediği hizmetten yoksun kalmasıda bu duruma iyi bir örnektir. Global düzeyde eşitsizliklerin önlenmesinde 2030 yılında erişilmesi hedeflenen 17 sürdürülebilir kalkınma hedeflerinin en önemlilerinden biri "eşitsizliklerin azaltılması"dır(Şimşek ve Kılıç, 2012). Sağlıkta eşitsizlikleri değerlendirmede ve mücadelede, hem eşitsizliğin hem de ona bağlı ortaya çıkan sağlık

sonuçlarını hazırlayan faktörlerin ve bunları yansıtan sağlık göstergelerinin dikkatle ele alınması gerekir (Şimşek ve Kılıç, 2012; Son, 2017).

Sağlığın sosyal belirleyicilerinin çok iyi belirlenmesi gerektiği savunulmaktadır. Bunların belirlenmesi için; Eşitlikçi vergi sistemi, Yeniden dağıtım mekanizmaları ile gelir dağılımını düzeltmek, Emeklilik, sağlık vb. hakları çalışan lehine düzenlemek, parasız temel eğitim sağlamak, herkese ucuz konut-ulaşım sağlamak, sağlıklı ve dengeli beslenme ilkelerinin içeriklerine herkesin ulaşabilirliğini sağlamak, herkesin bilinçli spor yapabileceği nitelikli alanlar oluşturmak gibi sistemler hayata geçirilebilir (Şimşek ve Kılıç, 2012).

Bu ifadeler hangi popülasyonların hedeflendiği, hangi sağlık eşitsizliklerine öncelik verildiği ve eşitlikle ilgili nüfus düzeyindeki müdahalelerin nasıl değerlendirildiği konusunda kritik farklılıklara yol açabileceğini düşündürmektedir (Manavgat, 2024).

Sağlıkta eşitsizlikleri azaltmak için nüfus düzeyindeki müdahaleleri tasarlarken veya uygularken farklı standartların benimsenmesinin seçimi ve sonuçları konusunda yasa koyucuların uyguladığı bazı rehberler bulunmaktadır. Ancak her ülkenin kendine göre standartları belirlenmelidir (Şantaş ve Şantaş, 2021). Bu rehberlerdeki bazı boşlukların etik standartlar ile doldurulması ve farklı etik standartların belirlenmesi gerekmektedir. Burada etikçilere çok fazla iş düşmektedir. Bu rehberler genel sağlık hizmetinde farklılıkları yada eşitsizlikleri ifade etsede obezlerin yaşadığı farklı eşitsizlikler yer almaktadır. Bu nedenle obezlerin yaşadığı eşitsizliklerin belirlenmesi ve bu konuda etik standartların belirlenmesi nispeten de olsa obeziteden muzdarip bireyleri rahatlayacağı düşüncesi hakimdir.

Spesifik olarak, yalnızca iki etik standart olan sağlık eşitliği, sağlık yeterliliği ve 'sağlık eşitliği' kullanılarak nüfus düzeyinde ağırlık kaybetme müdahalelerinin uygulanmasının, müdahalelerin hedef kitlesini, faydasını ve kapsamını ve sağlığı kazanma hedefine ulaşma potansiyelini nasıl etkilediğinin araştırılması gerekmektedir.

Etik bilimciler adaletin halk sağlığı için ne anlama geldiği ve gerektirdiği konusunda birçok farklı görüş ileri sürmektedir ki bu görüşlerin bazıları birbirinin tamamen tersidir (Daniels, 2007; Powers & Faden, 2006; Ruger, 2010; Segall, 2009; Smith, 2023; Venkatapuram, 2011).

Halk sağlığı araştırmacıları ve uygulayıcıları genel olarak sağlıkta eşitliğin farklı etik standartlar arasında, yani 'eşitlik' ve 'eşitsizlik' arasında en az bir ayrım olduğu konusunda hem fikirdir (Chang, 2002).

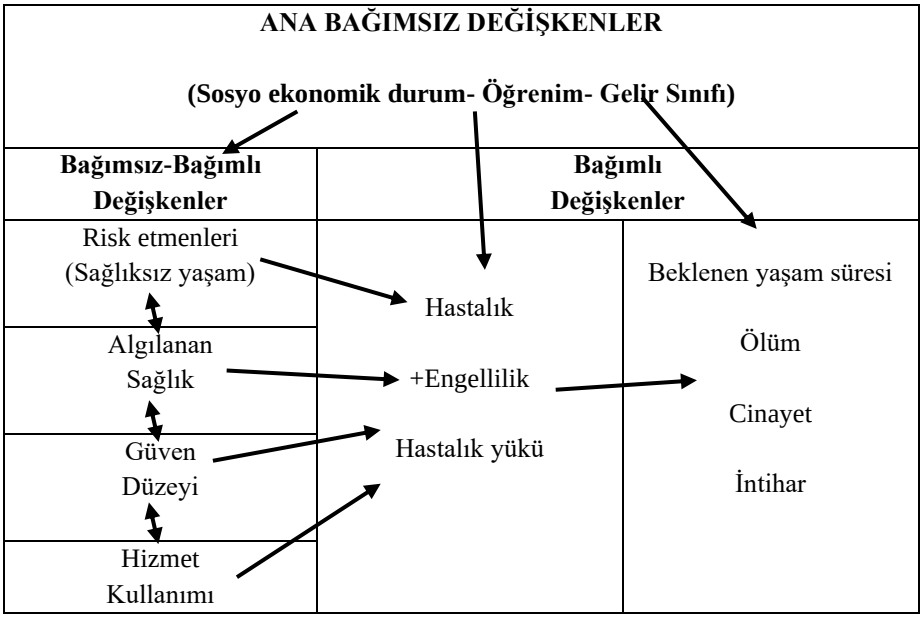
Tablo 1: Sağlıkta Eşitsizlikle İlgili Çalışmalarda Kullanılan Değişkenler*

Temel Nedenler	**Nedenlerin Nedenlerinin Nedenleri**	**Nedenlerin Nedenleri**	**Nedenler**	**Sonuç**
Temel Neden →	Emperyalizm Küreselleşme Neoliberalizm	Sağlık Sistemi Gelir Dağılım Bozukluğu Çalışma Koşulları Eğitim Kültür	Yoksulluk Göç Açlık Konutsuzluk Savaş Terör Cinayet İşsizlik Cahillik Yanlış inançlar Yanlış gelenek	→ Hastalık Sakatlık Ölüm

* *Şimşek H, Kılıç B. (2012). Sağlıkta eşitsizliklerle ilgili temel kavramlar. Türkiye Halk Sağlığı Dergisi.10; 2: 116-127.*

Bu ayrıma göre, sağlıkta eşitliği sağlamanın temel etik amacı insanlara eşit davranmaktır. Örneğin, sağlık için ayrılan kaynakları herkese eşit olarak dağıtmak ve herkesin bundan aynı oranda faydalanmasına olanak sağlamaktır. Ayrıca sağlık hizmetinden yararlanan bireylerin obezlerde dahil eşit sağlık sonuçlarına ulaşırken, birbirine benzemeyen ihtiyaçlarına eşit cevaplar verilerek sonuçlarına ulaşabilmelidir. Tedavi seçenekleri kendi bireysel özellikleri doğrultusunda özerk ve otonom olarak planlanabilmelidir. Ancak bu etik ayrım, 'sağlık eşitliğinin' uygulamadaki nüfus düzeyindeki müdahaleleri bilgilendirmek için yorumlanması veya yorumlanması gereken farklı yollara ilişkin önemli bir etik anlayışı temsil etmektedir (NCCDH, 2020).

Tablo 2: Sağlıkta Eşitsizlikle İlgili Çalışmalarda Kullanılan Değişkenler*



** Şimşek H, Kılıç B. (2012). Sağlıkta eşitsizliklerle ilgili temel kavramlar. Türkiye Halk Sağlığı Dergisi.10; 2: 116-127.*

Sağlıkta eşitlik konusunda birbiriyle yarışan çeşitli etik standartlar mevcuttur ve bu standartlar, sağlıkta eşitsizlikleri azaltmayı amaçlayan nüfus düzeyindeki müdahalelerin temelini oluşturabilir. Bu standartlar genellikle (dağıtımsal) adaletin iki boyutunda tanımlanır (NCCDH, 2020).

İlk boyut, insanların adalet meselesi olarak etik iddiada bulunduğunu düşündüğümüz şeylerle ilgilidir. Adaletin dağıtımı 'para birimi' olarak ifade edilir. Örneğin, bireylerin gelir kaynakları ile orantılı temel bakım gibi hizmetlerine erişimlerini belirler. Temel eğitim fırsatları gibi sağlıklı olma fırsatları ise obezitenin ortaya çıkmaması, obeziteden korunma, veya bireylerin sağlıklı yaşam beklentilerinin iyi belirlenerek anlatılmasıdır (gerçek diyabetin olmaması veya yaşam beklentisi gibi sağlık durumları). İkinci boyut, adaletin para biriminin toplumu oluşturan bireyler arasında eşit dağıtılması gereken model veya temel ile ilgilidir. Bu durum adaletin 'ilkeleri' olarak adlandırılır (Şimşek ve Kılıç, 2012; Manavgat 2024). Örneğin, insanların eşit miktarda paraya sahip olduğu ve bu paranın yaşam ve sağlık giderleri için yeterli olduğu sistemlerdir. Bu sistem içinde sağlık açısından en kötü durumu bile ödeyebilecek para dağıtımları amaçlanmaktadır.

Çoklu para birimleri ve adalet ilkeleri, sağlık eşitliğinin etik standart(lar)ı için, toplum düzeyindeki müdahalelerin tasarımı ve uygulanmasına makul bir şekilde bilgi verebilecek (Manavgat 2024) çeşitli permütasyonların mevcut olduğu anlamına gelmektedir (Şimşek ve Kılıç, 2012). Etik standart seçiminin halk sağlığı açısından önemli sonuçları vardır.

Örneğin, eğer bir eşitlik standardı benimsenecekse tüm eşitsizlikler azaltılmalıdır. 'Yeterli sağlık düzeyinin' üzerindeki eşitsizliklerin ele alınmasına gerek kalmayacaktır (Brendan, 2023).

Öğrenim durumu obezlerin ve eşit sağlık hizmeti alabilmenin önemli parametrelerinden birini oluşturmaktadır. Obez bireyin sağlığının korunmasının ifade edilmesinden, tedavi almasına ve tedavi yaklaşımlarına kadar bir dizi süreci yakından ilgilendirmektedir.

Öğrenim durumu gelecekteki iş ve gelir olanakları için belirleyici özellikte olması, kişinin bilgiye erişme olanaklarına ilişkin bilgi vermesi, ekonomik olarak aktif olsun ya da olmasın herkes için kullanılabilir bir değişken olması, gençlik dönemi sonrasında genellikle değişmemesi, ölçümünün güvenli ve güvenirliğinin yüksek olması, hastalık durumundan etkilenmemesi ve uluslararası karşılaştırmalara görece uygun olması nedeniyle kullanımı avantajlı bir değişkendir.

Ancak eksik istihdamın ve işsizliğin yaygın olduğu ülkelerde öğrenim düzeyinin yüksek olması hem obezlerin hem de diğer sağlık hizmeti talep eden bireylerin eşit sağlık hizmeti alabilmeleri konusunda iyi bir gösterge olmayabilir (Grundy, 2001). Hatta eğitim düzeyi yüksek ancak, sağlık eşitsizliği bulunan toplumlarda bu durumun obezlere yansıması, obezitelerinin daha artması şeklinde olabilir (Belek, 1998). Obezler ile ilgili yapılan çalışmalar, bu grubun oldukça hassas olduğunu, kırılgan ve alıngan olduklarını ortaya koymaktadır. Burada temel neden obezlerin toplumlarda kendilerini hep geri planda hissetmeleri, birçok konuda negatif ayrımcılığa uğradıklarını düşünmeleri temellidir (Son, 2017). Bu koşullarda sağlık hizmeti alımı sırasında hissettikleri yada maruz kaldıkları eşitsizlikler, hızlı bir şekilde karamsarlık ve içsel çöküşe neden olarak tedaviye güvenlerini sarsmaktadır (Son, 2017). Örneğin, büyük bir hevesle tıbbi beslenme tedavisi almaya gelmiş morbid obez bireyin, beden ağırlığı ölçümü alınırken ölçümü yapan kişinin oooo maşallah gibi bir ifadesi nedeniyle tedavi alan bireyin aldığı tedaviyi hiç uygulamadan vazgeçtiğine tanık olmam, bireylerin ne kadar alıngan olduğunun aşikar bir göstergesidir. Bu birey sağlık hizmeti alırken yaşadığı en küçük adaletsiz yaklaşım yada eşitsizlik yada farklılıkta tüm

tedavilerden vazgeçerek, karamsar bir dünyaya dönebilmektedir. Bu durum ise obez bireylerin obezitelerini daha artmasına ve tedavi çözüm odaklarının daha azalmasına neden olmaktadır (Son, 2017).

Eşitsizlikte davranışsal yaklaşıma göre bilgiye erişim ile sigara kullanımı, sağlıksız beslenme, alkol tüketimi gibi risklerden korunma ve nitelikli sağlık hizmetine erişim arasında ilişki olduğu kabul edilir (Grundy, 2001). Obez bireylerin sağlığa erişim konusunda yaşadıkları eşitsizlikler, birçoğunda daha fazla ağırlık kazanımı ile sonuçlanmaktadır. Bu durum belki bir isyan etme yöntemi gibi görünse de, vazgeçmenin ilk adımı gibi düşünülebilir. Bireyin obezitesi medikal tedavi yada uzun süreli tıbbi beslenme tedavisi yada sedanter yaşamdan feragat etmesi ile önlenebilecekken, bu vazgeçiş bireyin obezitenin tetiklenmesine ve dolaylı olarak beden ağırlığının artmasına, tedavi seçeneğinin obezite cerrahisini kaymasına neden olabilir.

Obezite cerrahisi kişinin kendi iradesi doğrultusunda, hekimiyle beraber, yapılacak işlemin fayda ve zararlarının detaylıca anlatılmasının neticesinde karar verdiği, ayrıca kişinin sosyal ve bilinç yapısını etkileyen bir durum olması ile diğer pek çok hastalıktan ayrılan istisnai bir durumdur (Son, 2017). Bu anlamda yazımızda, obezite cerrahisinin ne olduğunun ve beraberinde karşılaşılabilecek etik sorunların neler olabileceğinin değerlendirilmesi amaçlandı.

Obezite tüm dünyada önlenebilir ölüm nedenleri arasında sigaradan sonra gelmektedir. Tüm dünyada epidemik bir sorun haline gelen obezitenin tedavisinde cerrahinin tercih edilmesi giderek yaygınlaşmakta ve ameliyatlarda kullanılan teknoloji çok hızlı bir şekilde gelişmektedir (Son ve arkadaşları, 2016). Bu hızlı artış beraberinde bazı etik ve hukuksal sorunlara neden olmaktadır. Özellikle hangi hastalara cerrahi yapılacağı, her hasta için aynı cerrahi prosedürün kullanılmasının yeterliliği ve cerrahinin hastada geri dönüşümü olmayan bir sonuç doğurabileceği gibi konuların etik kurallar çerçevesinde detaylıca değerlendirilmesi gerekmektedir. (Dikmen ve Ersoy, 2015).

Sonuç olarak, sağlıkta eşitsizliklerin azaltılmasında sosyo ekonomik yaklaşımların önemi büyük olmakla birlikte (Manavgat, 2024), bu eşitsizliklerin etkilediği popülasyonda obezler önemli bir yer tutmaktadır. Özelikle birçok obez hastanın, son çare olarak gördüğü ve başvurduğu, obezite cerrahisi konusunda yeni etik kurallara ihtiyaç olduğu kanaatindeyim. Çünkü obezlerin çaresizliği, bazı etik dışı uygulamaların tetikleyicisi olabilmektedir.

Sağlıkta eşitsizliklerin karmaşıklığını anlamak ve çözmek, çok disiplinli bir yaklaşım gerektirmektedir (Manavgat, 2024).

Sosyal bilimler, tıp, halk sağlığı, ekonomi ve kamu politikası gibi alanların bir araya gelerek iş birliği yapması, daha adil ve sağlıklı bir toplumun oluşturulmasına katkı sağlayabilir. Obezlerde dahil olmak üzere toplumsal refahın artırılması, sağlık hizmetlerine erişimin iyileştirilmesi ve sosyal adaletin sağlanması gibi amaçlar, sağlık eşitsizliklerini azaltma yolunda odak politikalar olmalıdır.

KAYNAKLAR

Akın A. (2018). Eşitsizlikler ve Sağlık. Eşitsizlikler ve Sağlık Sonuçları. 1. Baskı. Ankara: Türkiye Klinikleri; 1-5.

Asada Y, Hurley J, Norheim O, Johri M. (2014). A three-stage approach to measuring health inequalities and inequities. International Journal for Equity in Health.13: 98.

Beauchamp DE. (1976). Public health as social justice. Inquiry. 13: 3-14.

Belek İ. (1998). Sınıf, Sağlık, Eşitsizlik. İstanbul: Sorun Yayınları.

Boğaz ME, Kutlu R, Cihan FG. (2019). Obezite ile yeme davranışı, beden algısı ve benlik saygısı arasındaki ilişki. Cukurova Medical Journal. 44; 3:1064-1073.

Braveman PA, Kumanyika S, Fielding J, Laveist T, Borrell LN, Manderscheid R, Troutman A. (2011). Health disparities and health equity: The issue is justice. American Journal of Public Health, 101; 1: 149-155.

Brendan TS, Christine MW, Laura CR, Maxwell JS. (2023). Bridging ethics and epidemiology: Modelling ethical standards of health equity 2023.

Dikmen K, Ersoy E. (2015). Bariatric Surgery and Ethic. Turkiye Klinikleri J Med Ethics Law Hist-Special Topics. 1; 3: 22-6.

Fuentes S, Brondeel R, Franco M, Sureda X, Traissac P, Cleary LK, Chaix B. (2020). Psycho-social factors related to obesity and their associations with socioeconomic characteristics: the RECORD study. Eat Weight Disord. 25; 3: 533-543.

Grundy E, Holt G. (2001). The socioeconomic status of older adults: How should we measure it in studies of health inequalities? J Epidemiol Community Health. 55: 895-904.

Harper S, King NB, Meersman SC, Reichman ME, Breen N, Lynch J. (2010). Implicit value judgments in the measurement of health inequalities. The Milbank Quarterly. 88: 4-29.

Kaya E, Coşkun Us N. (2023). Obez ve Obeziteye Yönelik Bilişsel Yapılar. Süleyman Demirel Üniversitesi Vizyoner Dergisi. 4; 40: 1192-1204.

Kırılmaz H, Kılıç Kırılmaz S. (2014). Sağlık Hizmetlerinde Etik İkilemlerde Ampirik Etik Çalışmalarının Yararları. İnsan&İnsan. 1: 35-44.

Kushner RF and Foster GD. (2000). Obesity and quality of life. Nutrition. 16; 10: 947-952.

Manavgat G. (2024). Sağlıkta Eşitsizlikler ve Sosyo-Ekonomik Yaklaşımlar. Sağlık ve Sosyal Refah Araştırmaları Dergisi. 6; 1: 106-118.

NCCDH. (2020). Let's Talk - ethical foundations of health equity. Antigonish, NS: National Collaborating Centre for Determinants of Health, St. Francis Xavier University.

Persad G. (2019). Justice and public health. In A. C. Mastroianni, J. P. Kahn, & N.E. Kass (Eds.), The oxford handbook of public health ethics. Oxford university press. New York, NY: United States of America.

Smith MJ. (2023). Social justice and public health. In S. Venkatapuram, & A. Broadbent (Eds.), The routledge handbook of philosophy of public health, routledge handbooks in applied ethics. Routledge. London; New York: Taylor & Francis Group.

Smith, M. J. (2015). Health equity in public health: Clarifying our commitment. Public Health Ethics, 8: 173-184.

Son N. (2017). Assessment of body perception, psychological distress, and subjective quality of life among obese and nonobese subjects in Turkey. Nigerian journal of clinical practice 20; 11: 1302-1308.

Son O, Son NE, Bilge U, Soğukpınar C, Yorulmaz G, Çileker M, Bilgin M. (2016). Evaluation of patients who went under sleeve gastrectomy. Retrospective evaluation of 3 Groups of patients. Biomed Res. 27; 1: 159.

Sørensen TIA, Martinez AR, Jørgensen TSH. (2022). Epidemiology of Obesity. Handb Exp Pharmacol. 274: 3-27.

Şantaş F ve Şantaş G. (2021). Sağlıkta Eşitsizliğe İlişkin Bir Araştırma. Usaysad Derg. 7; 2: 318-328.

Şimşek H, Kılıç B. Sağlıkta eşitsizliklerle ilgili temel kavramlar. Türkiye Halk Sağlığı Dergisi 2012;10(2):116-127.

Tobore TO. (2020). Towards a comprehensive theory of obesity and a healthy diet: the causal role of oxidative stress in food addiction and obesity. Behavioural Brain Research. 112560.