

SAĞLIK & BİLİM 2023
GÜNCEL TIP-III

Editör
Doç. Dr. Talip KARAÇOR

EFEAKADEMİ YAYINLARI

SAĞLIK & BİLİM 2023
GÜNCEL TIP
-III-

Editör
Doç. Dr. Talip KARAÇOR

EFEAKADEMİ YAYINLARI

SAĞLIK & BİLİM 2023: Güncel Tıp -III

Editör
Doç. Dr. Talip KARAÇOR ORCID (0000-0003-1349-1569)

ISBN 978-625-6600-12-6
E-ISBN 978-625-6600-13-3
DOI: https://doi.org/10.59617/efepub202342
1. Baskı Ekim 2023

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

Kütüphane Kartı

SAĞLIK & BİLİM 2023: Güncel Tıp -III
KARAÇOR, Talip
1. Basım 328 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 2023: Güncel Tıp-III” kitabına bilimsel çalışmalarıyla destek olan ve emeği geçen bölüm yazarı akademisyenlerimize ve sağlık çalışanlarına gönülden teşekkür ederiz.

Editör

Doç. Dr. Talip KARAÇOR

İÇİNDEKİLER

KANSER TEDAVİSİNDE RADYOTERAPİ 9
Ömer GÖÇ, Adem NECİP

ORAL KANSERLERİN BAŞ-BOYUN METASTAZLARININ RADYOLOJİK TEŞHİSİ 19
Yeşim DENİZ, İlknur SEVİM

PROSTAT KANSERLİ HASTALARDA GA-68 PSMA PET-BT GÖRÜNTÜLEME..... 29
Fikriye Gül GÜMÜŞER

NÜKLEER TIPTA RADYASYON GÜVENLİĞİ 37
Yasemin PARLAK

KEMİK SİNTİGRAFİSİ 45
Bedriye Elvan SAYIT BİLGİN

KRİTİK ÇOCUK HASTALARDA YATAK BAŞI ULTRASONOGRAFİ KULLANIMI..... 59
Cengizhan KILIÇASLAN

1.TRİMESTERDE FETAL ANATOMİNİN SONOGRAFİK İNCELENMESİ VE FETAL ANÖPLOİDİ BULGULARI 67
Yağmur SOYKAN, İbrahim TAŞKUM

FİBROMİYALJİ SENDROMU VE BALNEOTERAPİ YÖNTEMLERİNİN BİYOKİMYASAL ETKİLERİ..... 81
Ümmü Habibe SARI

GENEL CERRAHİDE SİNİR HASARINA BAĞLI KOMPLİKASYONLAR..... 93
Ali Cihat YILDIRIM, İrem YILDIRIM

İMMÜNOLOJİK ANALİZLERİ İNTERFERE EDEN FAKTÖRLER 103
F. Sinem HOCAOĞLU-EMRE

DİYABETİK AYAK 117
Sezai ÖZKAN

DİYABETES MELLİTUSA BAĞLI GASTROPAREZİNİN TEDAVİSİ 127
Zekeriya KESKİN

GERİATRİ VE GÖZ HASTALIKLARI 135
Emrah KAN

DENGE BOZUKLUKLARINDA SUBJEKTİF DEĞERLENDİRMENİN ÖNEMİ 147
Deniz Uğur CENGİZ, Sanem Can ÇOLAK

ESC/EAS KILAVUZ EŞLİĞİNDE DİSLİPİDEMİ 161
Ahmet SÜSENBÜK

EPİKARDİYAL YAĞ DOKUSUNUN TRANSTORASİK EKOKARDİYOGRAFİ İLE VERTİKAL, HORİZONTAL VE ALANSAL DEĞERLERİNİN KORONER ARTER HASTALIĞI VE ANTROPOMETRİK ÖLÇÜMLER İLE İLİŞKİSİ 175
Işık TEKİN, Havane Asuman KAFTAN

OMEGA – 3 YAĞ ASİTLERİNİN DEPRESYON TEDAVİSİNE ETKİSİ 185
Çağlar MACİT, Nezahat Nazlı OKAY, Ceren TOPCU

GEBELİKTE BESLENME VE AŞILAR.....203
Selma ERMİN

GIDA KAYNAKLI HASTALIKLAR.....219
Nesrin ÇAKICI

BİYOREMEDİASYON VE MİKROORGANİZMALAR.....227
Betül CEYHUNİ, Duygu ÖCAL

TELOSİTLER VE REJENERATİF TIPTAKİ POTANSİYEL ROLLERİ 243
Ebru DERİCİ EKER

HÜCRE DÖNGÜSÜNÜN KARSİNOGENEZDEKİ ROLÜ VE İLİŞKİLİ TEDAVİ STRATEJİLERİ 259
Özlem EROL

HEPATOSELLÜLER KARSİNOMDA TRANSARTERYEL RADYOEMBOLİZASYON (TARE) 271
Gözde MÜTEVELİZADE

TORCH ENFEKSİYONLARINA GENEL BAKIŞ 279
Fatih Mehmet AKILLI, Beste AKILLI

İNTERTİSYEL AKCİĞER HASTALIKLARINDA İLERLEYİCİ FENOTİPLİ PROGRESİF FİBROZAN İNTERSTİSYEL AKCİĞER HASTALIĞI 289
Nurgül BOZKURT

YENİ TÜTÜN ÜRÜNLERİ: DEĞİŞEN TÜKETİM ALIŞKANLIKLARI VE SAĞLIK ETKİLERİ 299
Esen SAYIN GÜLENSOY

AİLE PLANLAMASI VE KONTRASEPSİYON 307
Hilal AKTÜRK, Mustafa Cengiz DURA

İLAÇ AMBALAJLANMASI VE BİYOBOZUNUR MALZEMELER 319
Sezen TEKİN, Irmak KARADUMAN ER

KANSER TEDAVİSİNDE RADYOTERAPİ

Ömer GÖÇ

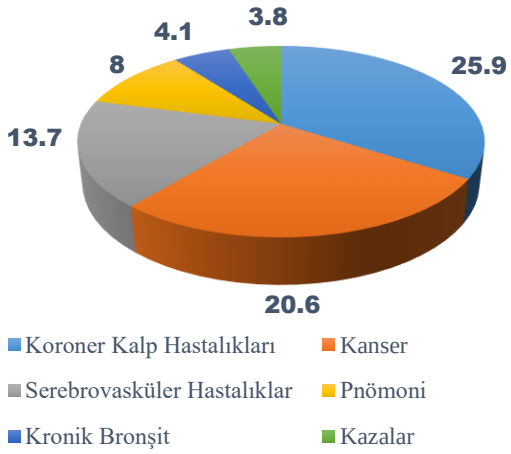
- Kurum Bilgisi: Biyomedikal Cihaz Teknolojileri, Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu, Harran Üniversitesi Şanlıurfa/TÜRKİYE
- ORCID: 0000-0002-3047-6232
- Mail: omergoc@harran.edu.tr

Adem NECİP

- Kurum Bilgisi: Eczacılık,Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu, Harran Üniversitesi Şanlıurfa/TÜRKİYE
- ORCID: 0000-0002-2092-7829
- Mail: ademnecip@harran.edu.tr

GİRİŞ

Kanser geçmişte olduğu gibi günümüzde de insanlığı ve sağlığı tehdit eden en önemli hastalılar arasında yer almaktadır. Dünya çapında en yaygın ölüm nedenlerinden biridir ve kanser görülme sıklığı gün geçtikçe artmaya devam etmektedir (Sung, 2020). Korkulan hastalıklarından biri olan kanser hem 20. yüzyılın hem de 21. yüzyıllarında artış gösteren ivme ile yayılmaya devam etmektedir. Her dört kişiden biri yaşam boyu kanser riski taşımakta ve dünya çapında her yıl 14 milyonun üzerinde yeni kanser vakası kaydedilmektedir. Küresel demografik özellikler, 2025 yılına kadar her yıl 20 milyondan fazla yeni kanser vakasının beklendiğini göstermektedir. Önümüzdeki on yılda kanser insidansının artması bu beklentiler içerisinde yer almaktadır. Amerika Birleşik Devletleri'nde cinsiyet ve kanser türüne bağlı yapılan 2023 tahminlerine göre toplamda her gün yaklaşık 5370 vaka ve buna eşdeğer yaklaşık 1.958.310 yeni kanser vakası olacağı ön görülmektedir (Yi, 2022). Dünyada en sık görülen ölümcül hastalıkların % ölüm oranları aşağıdaki şekilde gösterilmiştir.

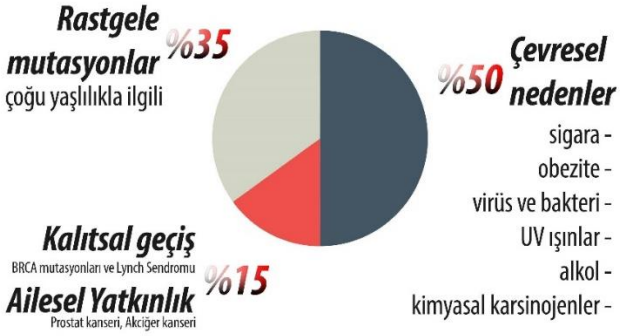


Şekil 1. Hastalıkların % ölüm oranları

Dünyada en sık görülen ölümcül hastalıklarda Koroner Kalp hastalıkları %25,9 iken kanser %20,6 lık oranla ikinci sırada yer almaktadır. Akciğer kanseri kadın ve erkeklerde en sık rastlanan ve ölüme sebep kanser türünün başında gelmektedir. En sık görülen ikinci kanser türü ise bayanlarda meme, erkeklerde prostat kanseridir (Siegel, 2015). Kanserin erken teşhisi tedavinin başarılı olmasında oldukça önem arz etmektedir.

Kanser ve Kanser Tanısı

Kanser, vücuttaki hücrelerin kontrol edilemeyen şekilde bölünmesi yada çoğalarak birikmesidir. Kanser sadece bir organı etkileyebildiği gibi yakın yada uzak organlara yayılarakta etkisini gösterebilir. Anormal ve kontrolsüz bir şekilde çoğalan hücreler, çevresel faktörlerden bağımsız olarak büyümeyi durdurma yeteneklerini kaybetmişlerdir (Roy 2016). Kanser, hücrelerin aşırı ve anormal çoğalmalarına, immün sisteminden kaçmalarına ve son olarakta farklı dokularda da etki göstererek metastaz oluşumuna yol açan davranışsal ve metabolik değişikliklerin meydana geldiği bir süreçtir. Günümüzde 100'den fazla farklı isimde kanser türü olduğu bilinmekte ve rastgele mutasyonlar, kalıtsal geçiş ve çevresel nedenler kansere sebep olmaktadır.



Şekil 2. Kanser Nedenleri

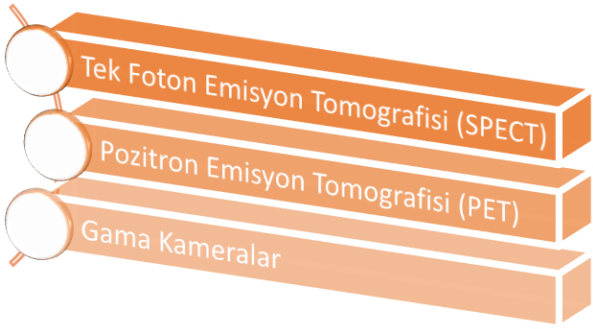
Zaman ile kanser hücrelerinde şekil değişikliği görülmektedir. Normal hücrelerin aksine kanser hücreleri belli bir zemine tutunmadan büyüyüp yaşamına devam edebilir. Çoğu kanser türü başlangıçta belirti ve bulgu vermez bu durum çeşitli kanser türlerinde değişiklik gösterebilir.

Kanser tanısında genellikle iki teknik kullanılmakta ve bu görüntüleme sistemleri vücudun anatomisini ve yapısını göstermektedir. Kanser tanısında genellikle kullanılan tekniklerden birisi Anatomik görüntüleme tekniğidir. Anatomik görüntüleme teknikleri Şekil 3 te verilmiştir.



Şekil 3. Anatomik Görüntüleme Teknikleri

Kanser tanısında kullanılan ikinci yöntem ise nükleer görüntüleme sistemidir. Nükleer Tıp Görüntüleme Sistemleri şekil 2 de verilmiştir. Nükleer tıp görüntüleme tekniği incelenen dokunun veya organın fizyolojik durumunu göstermektedir (Ekinci 2021).



Şekil 4. Nükleer Tıp Görüntüleme Sistemleri

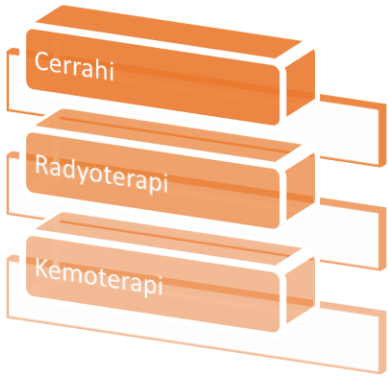
Kanser ve Tedavisi

Kanser hastalığının tanı ve tedavisi için belirli standartlar olmasına rağmen farklı kanser türlerine farklı teşhis ve tedavi yöntemleri uygulanmaktadır. Farklı teşhis ve tedavide her bireyin farklı bir DNA'ya sahip olması büyük etkenlerden birisidir. (Fitzmaurice, 2015). Kanser erken teşhis edildiğinde hastalıklı hücre küçük olduğundan tedavide başarı olasılığı daha yüksektir. Kanserin erken teşhisinde hastalıklı hücrenin cerrahi olarak çıkarılabileceği gibi, farklı tedavi yöntemler ile de (radyoterapi veya kemoterapi) küçülme olasılığı bulunmaktadır. Kanserli hücrenin cerrahi operasyon ile alınmadığı, radyasyon, kemoterapi, hormon ve ilaç tedavisinin

yapılmadığı durumlarda kanserli hücrenin metastazı devam edecektir (Roy, 2016).

Kanser Tedavisinde Güncel Yaklaşımlar

Kanserli hücrelerin tedavisinde kullanılan farklı yaklaşımlar Şekil 5'te verilmiştir



Şekil 5. Kanser Tedavisinde Güncel Yaklaşımlar

Cerrahi

Katı kanserli hücrenin tedavisinde lokal infiltrasyon ve uzak metastaz olmaması durumunda cerrahi müdahaleler başarılı sonuçlar vermektedir.

Kemoterapi

Kemoterapi kısaca sitotoksik ajanların kombinasyon halinde hastalara verilmesidir. Bunlar genelde hastalar ya damar yolu ile verilmekte ya da ağız yolu ile verilmektedir. Bu tedavide kanserli hücrelerin metastaz yapmasını önlemek ve hastanın yaşam kalitesini arttırmak temel hedeflerdir (Roy, 2016).

Radyoterapi

Radyasyon, dalgalar ya da parçacıklar tarafından taşınan özel bir enerji türüdür. Özel cihazlarca üretilebilir ya da radyoaktif olarak adlandırılan maddeler tarafından salınabilir. Bu enerji, tıpta görüntüleme amacıyla aynı zamanda kanser ve diğer bazı hastalıkları tedavi etmek için kullanılmaktadır. Radyasyonu, hastalıklı organa yönlendirebilmek için özel cihazlara gereksinim vardır. Bu şekilde, yüksek dozdaki radyasyon enerjisinin tedavi amacı ile kullanılmasına "radyoterapi" ya da "ışın tedavisi" adı verilmektedir.

Lokal bir yöntem olarak radyoterapi, kanser tedavi çeşitlerinden biridir. Radyoterapi bölümünün temelini oluşturan lineer hızlandırıcılardır.

Lineer Hızlandırıcı

Radyoterapi bölümünün temelini oluşturan Lineer hızlandırıcılar, yüksek frekanslı elektromanyetik dalgalarla elektronlar gibi yüklü parçacıkları doğrusal bir tüp boyunca hızlandıran elektron ve X ışını elde eden sistemlerdir. Elde edilen düşük enerjili X-ışınları derinlerde yer alan hastalıklı hücrelerin tedavisinde, hücrenin üst kısımda kalan sağlıklı hücrelerin aşırı doz almasına ve özellikle de deride istenmeyen durumlara neden olmaktadır.

Bu yöntemde kemik ve yumuşak doku arasındaki soğurma farklılıkları tedavilerde sorunlara sebep olmaktadır. Bundan dolayı kemik ve diğer dokularda birbirine yakın enerji soğurmasına neden olacak, doku içinde uygun dozu verebilecek, cilt ve sağlıklı dokularda negatif etkiyi azaltacak X-ışınlı sistemler üzerinde çalışmalar yapılmıştır.

1928'li yılların başlarında İsveçli Ünlü Fizikçi Wider ilk lineer hızlandırıcı sistemler üzerinde çalışmalar yapmıştır. Tanecik olarak pozitif iyonları kullanıp, elektrotları yüksek frekanslı alternatif akım kaynağına bağlayarak boru şeklinde hızlandırıcı yapmıştır. 1930'lu yılların sonlarına doğru, osilatörler geliştirildi ve lineer hızlandırıcılarda elektronları hızlandırmak için kullanıldı. 1950'li yıllardan günümüze Lineer hızlandırıcı sistemler kullanılmaktadır. Londra Hammersmith hastanesinde 1952 yılında kurulan Lineer hızlandırıcı sistemler tıbbi olarak ilk defa kullanıldı ve bir yıl sonra ise kurulan bu cihazda 8 MV' luk ışın elde edilerek tedavi yapılmıştır (Thwaites ve Tuohy, 2006).



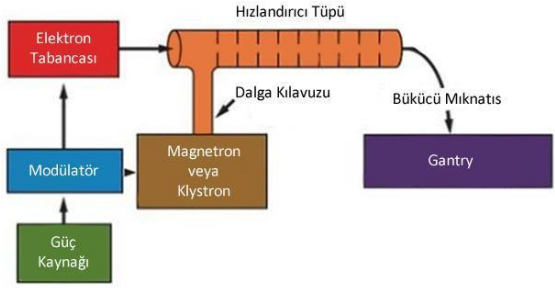
Şekil 6. Günümüzde kullanılan Lineer Hızlandırıcı

Lineer Hızlandırıcıların Çalışma Prensibi

X ışın tüpünde olduğu gibi ısı yoluyla metal telden serbestlenen daha yüksek kinetik enerjiye sahip elektronlar derinde olmayan tümörlerin tedavisinde doğrudan kullanılırken, daha derinde yer alan hastalıklı doku tedavisinde ise elektron demetleri belirli bir hedefe çarptırılması sonucu oluşan yüksek enerjili X ışınları kullanılmaktadır. Lineer hızlandırıcılarda 4-25 MeV enerjisindeki elektronlar ve hedefe çarptırılmaları ile 4-25 MV enerjisinde X ışınları meydana gelir. Geleneksel X ışını tüplerinde elektron hızlarının 400 kV' ın üzerine çıkması mümkün değildir. Yüksek frekanslı manyetik dalga odacıkları kullanılarak elektronlar hızlandırılır (Rosenberg, 2008).

Lineer Hızlandırıcıların Temel Yapısı

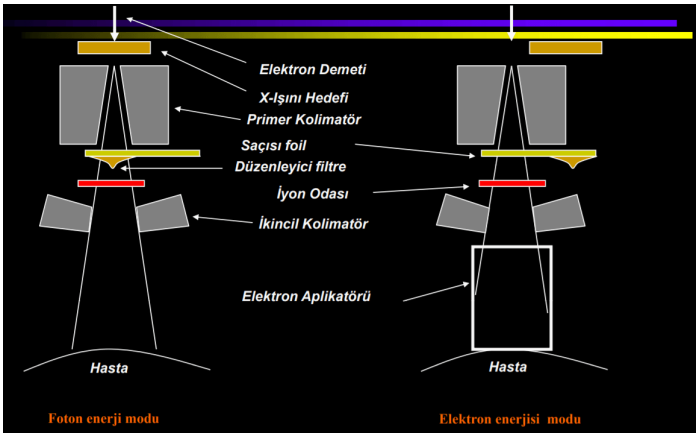
Lineer hızlandırıcı cihazları kolimatör, modülatör, mikrodalga üreteci, hızlandırıcı tüp, elektron tabancası ve güç kaynağı sistemlerinden oluşur. Modülatör için ihtiyaç duyulan enerji ve doğru akıma (DC) çevirme enerji güç kaynağı tarafından sağlanmaktadır. Bu enerji thyratron yardımı ile klystron veya magnetrona iletilir. Mikro dalgalar yardımı ile Klystron veya magnetrondaki enerji hızlandırıcı tüpe aktarılır. Hızlandırıcı bakır tüpten oluşur. Çeşitli aparey diyaframlarıyla tüpün ön tarafları bölünmüştür. Yalıtım sağlamak için Lineer hızlandırıcıların tüp kısmı vakumlanır. 20 keV enerji ile elektronlar tabancadan çıkar ve yüksek enerjilere elektromanyetik dalgayla teması sonucu dönüştürülür. Hızlandırma esnasında elektronları bir demet halinde toplamak elektronları odaklamak için tüp boyunca bobinler yerleştirilir. Çıkan Hızlandırıcı tüpten çıkan elektronların çapı yaklaşık olarak 3mm dir. Bu enerji seviyelerinin daha üzerine çıkmak için 90° ve 270° saptırıcı magnetler kullanılarak saptırılan elektron demeti kafa kısmına yönlendirilir (Court ve ark., 2018; Thwaites ve Tuohy, 2006).



Şekil 7. Linner Hızlandırı Blok Diyagramı(URL 2)

Lineer Hızlandırıcıda Işınlama Kafa Yapısı

Lineer hızlandırıcı cihazı tedavi kafası kalın koruyucu bir tabakadan oluşmaktadır. Bu tabaka ise tungsten ve kurşun karışımından yapılmıştır. Lineer hızlandırıcı cihazı ışınlama kafa yapısının içinde düzleştirici, saçıcı ve kama filtreleri, birincil ve ikincil kolimatörler, monitör, iyon odaları ve koruyucu blok montajı için özel alanlar bulunmaktadır. Radyasyon sızıntı tehlikesine karşılık uygun zırhlanma yapılmalıdır (Khan, 2003).



Şekil 8. Lineer hızlandırıcı Işınlama Kafası (URL 3)

KAYNAKLAR

Ekinci, M., İlem Özdemir, D. (2021). Radyofarmasötikler ve teranostikler [Radiopharmaceuticals and theranostics]. Literatür Eczacılık Bilimleri Dergisi, 10(1), 119-132

Ezzell, G. A., Galvin, J. M., Low, D., Palta, J. R., Rosen, I., Sharpe, M. B., Yu, C. X. (2003). Guidance document on delivery, treatment planning, and clinical implementation of IMRT: Report of the IMRT subcommittee of the AAPM radiation therapy committee. Medical Physics, 30(8), 2089–2115.

Fitzmaurice C, Dicker D, Pain A, Hamavid H, Moradi-Lakeh M, MacIntyre MF, Allen C ve ark. The Global Burden of Cancer 2013. JAMA Oncol. 2015;1(4):505-27.

International Journal of Health Services Research and Policy, 3(3), 143-150.

Khan, F. M. (2003a). Physics of Radiation Therapy (3. bs.).

Lippincott Williams & Wilkins. Court, L., Wang, H., Aten, D., Brown, D., MacGregor, H., du Toit, M., Balter, P. (2018). Illustrated instructions for mechanical quality assurance of a medical linear accelerator. Journal of Applied Clinical Medical Physics, 19(3), 355–359.

Ozdemir, A., Kaplan Serin, E., Savas, M. (2018). Cancer risk factors and prevention in Turkey.

Rosenberg, I. (2008). Radiation Oncology Physics: A Handbook for Teachers and Students. British Journal of Cancer, 98(5), 1020–1020.

Roy, P.S., Saikia, B.J. (2016). Cancer and cure: A critical analysis. Indian Journal of Cancer, 53(3), 441-442.

Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2015. CA Cancer J Clin. 2015;65(1):5-29.

Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. CA Cancer J Clin. 2021 May;71(3):209-249.

Thwaites, D. I. ve Tuohy, J. B. (2006). Back to the future: the history and development of the clinical linear accelerator. Physics in Medicine and Biology, 51(13), R343– R362. doi:10.1088/0031-9155/51/13/R20

Yi X., Zeng W., Wang C., Chen Y., Zheng L., Zhu X., Ke Y., He X., Kuang Y., Huang Q., A step-by-step multiple stimuli-responsive metal-phenolic network prodrug nanoparticles for chemotherapy, Nano Res., 15 (2022) 1205– 1212.

URL 1:

https://www.google.com/search?q=lineer+h%C4%B1zland%C4%B1r%C4%B1c%C4%B1+&tbm=isch&ved=2ahUKEwjCy_rfpIKCAxWm5QIHHbppCZAQ2cCegQIABAA&oq=lineer+h%C4%B1zland%C4%B1r%C4%B1c%C4%B1+&gs_lcp=CgNpbWcQAzIECCMQJzIFCAAQgAQyBQgAEIAEMgUIABCABDIFCAAQgAQyBQgAEIAEMgQIABAeMgYIABAFEB4yBwgAEBgQgAQyBwgAEBgQgARQ3AVY8RZg4xtoAHAAeACAAYkBiAHaDpIBBDAuMTaYAQCgAQGqAQtnd3Mtd2l6LWltZ8ABAQ&sclient=img&ei=eTgxZYKrKabLigPutOlgAk&bih=882&biw=1297&rlz=1C1YTUH_trTR1051TR1051#imgrc=PBy0kwziScfMqM

URL 2:

https://www.google.com/search?q=lineer+h%C4%B1zland%C4%B1r%C4%B1c%C4%B1+%C4%B1%C5%9F%C4%B1nlama+kafas%C4%B1&sca_esv=574836027&rlz=1C1YTUH_trTR1051TR1051&tbm=isch&sxsrf=AM9HkKn8Ed5svw2rMGsj2SvP5xZzA7rOPQ:1697724535741&source=lnms&sa=X&ved=2ahUKEwid04PfpIKCAxWHSfEDHVgiBQMQ_AUoAXoECAEQAw&biw=1297&bih=882&dpr=1#imgrc=Bz2vyfS_Fd9IlM

URL 3:

https://www.google.com/search?q=lineer+h%C4%B1zland%C4%B1r%C4%B1c%C4%B1+%C4%B1%C5%9F%C4%B1nlama+kafas%C4%B1&sca_esv=574836027&rlz=1C1YTUH_trTR1051TR1051&tbm=isch&sxsrf=AM9HkKn8Ed5svw2rMGsj2SvP5xZzA7rOPQ:1697724535741&source=lnms&sa=X&ved=2ahUKEwid04PfpIKCAxWHSfEDHVgiBQMQ_AUoAXoECAEQAw&biw=1297&bih=882&dpr=1#imgrc=1oCNv0aoACkcvM

ORAL KANSERLERİN BAŞ - BOYUN METASTAZLARININ RADYOLOJİK TEŞHİSİ

Yeşim DENİZ

- Kurum Bilgisi: Ağız, Diş ve Çene Radyolojisi, Diş Hekimliği Fakültesi, Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi. Çanakkale/TÜRKİYE
- ORCID: 0000-0002-6967-5378
- Mail: yesimdeniz@comu.edu.tr

İlknur SEVİM

- Kurum Bilgisi: Ağız, Diş ve Çene Radyolojisi, Diş Hekimliği Fakültesi, Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi. Çanakkale/TÜRKİYE
- ORCID: 0009-0008-0436-3278
- Mail: ilknur.sevim@comu.edu.tr

Oral Kanserlerin Baş - Boyun Lenf Nodlarına Metastazlarının Radyolojik Teşhisi

Oral kanserler; dudak, dil ve ağız mukozasının çok katlı skuamöz (yassı) epitel tabakasından köken alan malign neoplazmları olarak tanımlanmaktadırlar. Her yıl yaklaşık olarak dünya genelinde 300.000 yeni oral kanser vakası bildirilmektedir. Yayınlanan raporlarda bir yılda dünyadaki oral kanser insidansının %2.1 oranında arttığı belirtilmiştir (Ferlay ve ark., 2015). Oral kanserlerin gelişiminde çok sayıda risk faktörü olduğu gösterilmiştir. Bununla birlikte risk faktörlerinin birbirlerine sinerjik etki yarattığı da bilinmektedir. Risk faktörleri arasında özellikle aşırı alkol tüketimi, tütün kullanımı, kötü ağız hijyeni, insan papilloma virüsü (HPV) ile etnik köken, genetik predispozan faktörler ve baskılanmış immün sistem yer almaktadır (Subapriya ve ark., 2007; Gotz ve ark., 2016).

Ağız bölgesinde en sık görülen malign patolojiler oral skuamöz hücreli karsinomlardır (OSHK). OSHK' nın prognozu; %60' ın altında bir sağkalım oranı (Rosebush ve ark., 2011) ve %30' luk tahmini nüks oranı (Wang ve ark., 2013) ile genellikle kötüdür. OSHK' ların yönetiminde, tedavi planlanmasında ve takiplerinde baş - boyun bölgesinde yer alan lenf nodlarına metastazlarının tespiti hayati önem taşımaktadır. OSHK' da lenf nodu metastazları tümörün nüks oranını arttırdıkları ve 5 yıllık sağ kalım oranını azalttıkları için önemli bir faktördür (Mascitti ve ark., 2018; Patel ve ark., 2013). Kontralateral nodal metastazların, 5 yıllık sağ kalım oranını %33' e düşürdüğü rapor edilmiştir (Kao ve ark., 2008). Bu nedenle nodal metastaz tanısının baş boyun kanserlerinin tedavisi ve prognozu üzerinde çok büyük etkisi bulunmaktadır. Lenf nodu metastazlarının varlığının ve boyutunun teşhisi, hastalığın uygun tedavisi için anahtar olarak görülmektedir. Lenf nodu metastazlarının operasyon öncesi ayrıntılı olarak görüntülenmesine ihtiyaç duyulduğu vurgulanmaktadır (Mascitti ve ark., 2018).

Kanserli hücrelerin lenf nodu metastazını mümkün olduğunca erken tespit etmek gereklidir. Lenf nodu metastazlarının varlığı tüm tedavi sürecini değiştirmekte ve sağ kalım oranını arttırmaktadır. Özellikle ekstra-nodal yayılım yapmadan önce metastaz yapmış, tümör hücresi içeren bir lenf nodunu erkenden bulmak temel amaçlardan birini teşkil etmelidir. Bu erken teşhis için tanısal görüntülemeye alternatif bir teknik olmamasına rağmen, kesin bir tanısal görüntüleme yöntemi de mevcut değildir. Günümüzde metastatik lenf nodlarının klinik rutinde incelenmesinde ve tümör

evrelemesinde ultrason (US), bilgisayarlı tomografi (BT), manyetik rezonans görüntüleme (MRG), BT ile birleştirilebilen pozitron emisyon tomografisi (PET - BT), MRG ile PET birleşimi (PET - MRG) teknikleri kullanılmaktadır. Ancak her tekniğin birbirlerine göre üstünlükleri ve dezavantajlı oldukları durumlar bulunmaktadır. Bu nedenle herhangi bir tekniğin lenf nodu metastazı incelemesinde tek başına kullanılması doğru bir yaklaşım olarak görülmemektedir. Daha çok günümüzde lenf nodu metastaz varlığının araştırılmasında görüntüleme tekniklerinin kombinasyonları tercih edilmektedir.

Örneğin uzun bir kranio-kaudal tarama aralığı ve ince dilimler BT' nin en önemli avantajıdır. Bu nedenle lenf bezinin boyutunu detaylı olarak kavramayı mümkün kılmaktadır. Ancak lenf nodunun BT değeri çevre dokuya benzer bir skaladadır ve görüntülerde densite farklıkları ve Hounsfield Unit (HU) değeri ile metastaz olan ve metastaz olmayan dokunun ayrımını yapmak her zaman mümkün değildir. MRG' de dokular arası kontrast yüksektir ve kontrast değiştirilebilir. Ancak dilim kalınlığı fazladır ve tarama aralığı sınırlı olarak görülmektedir. US, lenf nodu boyutunu ve iç özelliklerini anlamak için sıklıkla kullanılan bir görüntüleme yöntemidir. Ancak, tarama aralığının sınırlı olması ve nesnelliğin zayıf olması dezavantajına sahiptir. Bununla birlikte US' un aynı açıyla tekrarlanabilirliği oldukça sınırlıdır ve bir lenf nodunun takip görüntülerini alırken boyut karşılaştırmak için çok güvenli görülmemektedir. Ayrıca, US ile görüntü alımında radyolog / uygulayıcının US kullanmaktaki tecrübesi öne çıkmaktadır. PET (FDG - PET durumunda) tümör tiplerine spesifik görüntü verebilen bir teknik değildir. Bununla birlikte, sistemik metastazları doğrulamak ve boynu içeren kapsamlı taramalar için idealdir.

Aşağıdaki Tablo 1.' de oral bölge kanserleri ile baş ve boyun kanserlerinin lenf nodu metastazlarını çeşitli tekniklerle inceleyerek karşılaştıran çalışmalara yer verilmiştir. Görülmektedir ki henüz lenf nodu metastazlarını kesin olarak gösteren bir görüntüleme yöntemi mevcut değildir.

Adams ve ark. (Adams ve ark., 1998) US, BT veya MRG' ye kıyasla PET incelemeleri için daha yüksek duyarlılık ve özgüllük bildirmiştir. Stuckensen ve ark. (Stuckensen ve ark., 2000), Stoeckli ve ark. (Stoeckli ve ark., 2012), Pohar ve ark. (Pohar ve ark., 2007) ve Yoon ve ark. (Yoon ve ark., 2009) PET tekniğini diğer görüntüleme teknikleri ile karşılaştırdıklarında daha az duyarlılık ve özgüllük ile görüntüleme

sağladığını raporlamışlardır. Aksine Roh ve ark. (Roh ve ark., 2014) ve Nguyen ve ark. (Nguyen ve ark., 2014) özellikle gizli metastazları ortaya çıkarttığı için PET - BT' nin BT veya MRG' ye üstün olduğunu rapor etmişlerdir. Kontralateral ve bilateral lenf nodu metastazlarının tanısında PET – BT' nin BT ve MRG' ye üstünlüğünü Nguyen ve ark. (Nguyen ve ark., 2014) da çalışmalarında göstermişlerdir.

Adams ve ark. (Adams ve ark., 1998), hem fonksiyonel (PET) hem de morfolojik (US, BT, MRG) görüntüleme modalitelerini birleştirerek optimal tanı potansiyeli elde edilebileceğini vurgulamışlardır. Retrospektif bir çalışmada, Yoon ve ark. (Yoon ve ark., 2009), tek bir görüntülemeye kıyasla US, BT, MRG ve PET - BT kombinasyonlarıyla özgüllüğü kaybetmeden daha yüksek duyarlılıkla görüntüleme sağlanabileceğini göstermeyi amaçlamışlardır. Ancak, araştırmalarının sonuçlarında istatistiksel bir anlamlılığa ulaşamamışlardır.

Stuckensen ve ark., Ng ve ark. ve Stoeckli ve ark.' larına göre (Stuckensen ve ark., 2000; Ng ve ark., 2005; Stoeckli ve ark., 2012), şu anda elektif boyun diseksiyonunun yerini alacak güvenilir bir görüntüleme tekniği bulunmamaktadır. Ancak Yamazaki ve ark. (Yamazaki ve ark., 2008), PET incelemelerinin ≥10 mm lenf düğümlerine ilişkin kesinliğinin ve BT' ye kıyasla daha düşük yanlış pozitif oranının gereksiz boyun diseksiyonlarını potansiyel olarak önleyebileceğini öne sürmüşlerdir.

Metastatik Lenf Bezleri Radyolojik Olarak Tanımlanırken Kullanılan Parametreler:

a. Boyut

Literatürde metastatik servikal lenf bezleri için bildirilen, 3 mm ile 7 mm arasında değişen çok sayıda boyut kriteri vardır (Curtin ve ark., 1998; Castelijns & van den Brekel, 2002). Boyut kriteri literatürde farklı nodal bölgeler ve hasta yaşı için değişkenlik gösterebilmektedir. Submandibular ve jugulodigastrik düğümlerin benign hiperplaziden etkilenme olasılığı diğer düğüm gruplarına göre daha fazladır ve lenf düğümleri normalde genç hastalarda daha büyük ve daha fazla sayıda olabilir (Hoang ve ark., 2013).

Lenf boyutlarının ölçümleri yapılırken RECIST 1.1 (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors - Solid Tümörlerde Yanıt Değerlendirme Kriterleri), aksiyel görüntülerde kısa eksendeki lenf düğümlerini ölçmeyi önermektedir. Kısa eksende 15 mm ve daha büyük olan düğümler patolojik olarak ve kısa eksende 10 - 15 mm olan lenf düğümleri

non - patolojik olarak değerlendirilebilirler (Schwartz ve ark., 2009). Ancak klinik uygulamada boyutun tek başına malignitenin güvenilir bir belirteci olmadığı raporlanmıştır. Küçük boyuttaki lenf bezleri düğümü genişletmeyen küçük metastazları barındırabilir ve bunun tersine, iyi huylu düğümler genellikle hiperplazi veya inflamasyon nedeniyle genişleyebilir. Curtin ve ark., baş boyun bölgesindeki SHK' ların metastatik hastalığı için farklı boyut kriterlerinin duyarlılığını ve özgüllüğünü değerlendirmişlerdir. Araştırmacılar çalışmalarında lenf bezlerinin uzun aksiyel çaplarında 1 cm' lik bir boyut sınırının %88 duyarlılık ve %39 özgüllüğe ulaştığını, buna karşın 1.5 cm' lik lenf bezlerinde %56 duyarlılıkla ve %84 özgüllük hesapladıklarını rapor etmişlerdir (Curtin ve ark., 1998). Baş ve boyun kanserlerinin evrelemesinin yapılması için genellikle daha yüksek duyarlılık önem kazanmaktadır. Aksiyel kesitlerde 1 cm' lik kısa eksen eşik değer olarak alınsa dahi yanlış negatif değerlendirme yapılmış olabileceği raporlanmıştır. Araşırmacılar 1 cm' den küçük lenf nodu izlediklerinde BT veya MRG kriterlerine göre hala kesin olarak malignite tanısı konulamadığında, boyun diseksiyonu ve radyoterapi planlamalarının değiştirilmesi gibi hasta yönetiminde bir güncelleme olacaksa daha ayrıntılı olarak değerlendirilmesi gerektiğini vurgulamışlardır. US, bu şüpheli düğümleri değerlendirmek için mükemmel bir ikinci basamak araç olarak görülmektedir. Bununla birlikte ince iğne aspirasyon biyopsisi de önerilmektedir (Hoang ve ark., 2013).

b. Şekil

Normal bir lenf nodu; oval bir şekle ve düzgün, iyi tanımlanmış kenar boşluklarına sahiptir. Metastaz ile patoloji; lenf düğümü dokusuna sızarak düğüm kapsülünü genişletebilir, düğümün şeklini değiştirebilir. Bu nedenle, oval yerine yuvarlak düğümler şüpheli görülmektedir (Hoang ve ark., 2013).

c. Kistik - Nekrotik Lenf Nodu

Metastazlar lenf nodlarında nekroz, kistik değişiklik, kalsifikasyon veya aşırı büyüme bulgularıyla normal yağlı hilumun yerini alabilir. Baş ve boyun kanseri primer tümörü varlığında nodal nekroz, %95 ile %100 arasındaki özgüllük ile metastatik tutulumun en değerli belirtisi olarak görülmektedir (Kaji, Mohuchy, ve Swartz, 1997). Nekrotik düğümlerde fokal BT hipoatenüasyonu veya düzensiz periferik solid kontrastlanma ile MRG T2 ağırlıklı görüntülerde hiperintensite izlenir. Patolojik olarak lenfatik akışın tıkanmasına bağlı lenf nodunun merkezinde nekroz görülebilir. Bu bölge aynı zamanda tümör hücreleri, fibröz doku ve ödemli

sıvı da içerebilir. BT incelemede besleyici damarı temsil eden merkezi yoğunluğa sahip yağlı hilus, nodal nekrozu taklit edebilir. Böyle durumlarda US inceleme yağlı hilumla nekrozu ayırmada çok yardımcı olabilir. Baş ve boyun kanserli hastalarda, küçük düğümlerde bile nekrotik veya kistik değişiklik, malignitenin spesifik bir belirteci olarak görülmektedir.

Kistik düğümler, radyolojik incelemelerde sıvı yoğunluğu gösterirler ve ince bir duvara sahiptirler. Dil kökü ve tonsiller bölgenin küçük tümörleri sıklıkla semptomatik değildir ve görüntüleme sırasında özellikle US gibi küçük FOV'lu bir cihazla inceleme yapıldığında gözden kaçabileceği raporlanmıştır (Kaji, Mohuchy ve Swartz, 1997; Hoang ve ark., 2013).

d. Heterojenite

BT, MRG ve US incelemelerin tümünde heterojenite varlığı malignite yönünde şüphe uyandırır (Kaji, Mohuchy ve Swartz, 1997; Castelijns & van den Brekel, 2002).

e. Kalsifikasyon

Kalsifiye lenf düğümleri, papiller ve medüller karsinomlu psammomatöz kalsifikasyonların varlığından dolayı en sık tiroid karsinomunda bulunur. Papiller karsinomdaki kalsifikasyonlar BT' de benekli bir görünüme sahip olabilir. Nodal kalsifikasyonun diğer nedenleri; müsinöz adenokarsinom, tedavi edilmiş lenfoma, tedavi edilmiş veya edilmemiş OSHK ve daha az sıklıkla tüberküloz olabileceği raporlanmıştır (Kaji, Mohuchy ve Swartz, 1997).

f. Ekstrakapsüler Yayılım

Hastalık ilerledikçe kapsül formu bozulur. Bir lenf düğümündeki kötü tanımlanmış düzensiz kenarlar malignite belirtisidir ve tümörün ekstrakapsüler yayılımını gösterebilir. Yakın zamanda yapılmış bir lenf nodu biyopsisi veya lenf noduna radyoterapi uygulanmış olması, enflamasyona ve ekstrakapsüler yayılımı taklit edebilen kötü tanımlanmış sınırlara neden olabilir (Curtin ve ark., 1998; Schwartz ve ark., 2009; Hoang ve ark., 2013).

g. Asimetrik ve Zincir Şeklinde Lenfadenopatiler

Bir primer tümörün asimetrik yöndeki lenf düğümlerine drenajı; drenaj zinciri boyunca öne çıkan üç veya daha fazla bitişik ve birleşen lenf düğümleri yüksek derecede şüpheli görülmelidir (Curtin ve ark., 1998; Schwartz ve ark., 2009; Hoang ve ark., 2013).

Tablo 1. Çeşitli görüntüleme yöntemlerinin (cihazların) metastatik lenf nodu varlığının teşhisindekini başarısını histopatolojik sonuçlarla karşılaştıran çalışmaların özeti

Yazar	**Tanı (SHK)**	**Cihazlar**	**Metastatik lenf nodunu tanımlamakta kullanılmış parametreler**	**Sonuç**
van den Brekel ve ark. (1993)	Oral Orofarenks Hipofarenks Larenks	US BT MRG	Boyut • Subdigastrik bölge >11 (3 veya daha fazla nod >10) • Diğer lenf düğümleri >1 (3 veya daha fazla nod >8) Nekroz • Keskin olmayan sınırlar • Düzensiz kontrastlanma • Sınırlarda düşük yoğunluklu alanlar	• US FNAC duyarlılık %90 özgüllük %100 doğruluk %69 • BT duyarlılık %83 özgüllük %70 doğruluk %78 • MRG duyarlılık %82 özgüllük %81 doğruluk %82 • US duyarlılık %75 özgüllük %75 doğruluk %75
Curtin ve ark. (1998)	Oral Orofarenks Hipofarenks Larenks	BT MRG	• BT: İnternal inhomogenite • MR (Manyetik Rezonans) T1-ağırlıklı görüntüde kontrast madde enjeksiyonundan sonra kontrastlanmayan hipointens, T2-ağırlıklı görüntüde odaklanmış homojen olmayan veya hipointens alan	Pozitif bir test, 5 mm veya daha büyük bir düğümün varlığı olarak tanımlandığında: NPV %90 ve PPV %44 idi. Pozitif bir test, 10 mm veya daha büyük bir düğümün varlığı olarak tanımlandığında: NPV %84 ve PPV %50 idi.
Adams ve ark. (1998)	Oral	US BT MRG	• Bölgesel lenf nodları>12 mm • Grup halinde düğümler • Merkezi nekroz • Sferik şekil • Patolojik kontrast madde artışı	• PET duyarlılık %90 özgüllük %94 • BT duyarlılık %82 • MRG duyarlılık %80 • US duyarlılık %72

Stuckensen ve ark. (2000)	Oral	US BT MRG	• Ekstrakapsüler yayılım • Boyut karşılaştırması	• PET En yüksek özgüllüğe sahiptir. duyarlılık %70 özgüllük %82 • US En yüksek duyarlılığa sahiptir. duyarlılık %84 özgüllük %68 • BT duyarlılık %66 özgüllük %74 • MRG duyarlılık %64 özgüllük %69
Yoon ve ark. (2009)	Baş-boyun	US-BT-MRG	• Maksimum aksiyal boyut seviye I ve II >15 mm seviye III–VI >10 mm • Santral nekroz • Kistik dejenerasyon/ hilumun izlenmemesi • Sferik şekil grup halinde bulunan lenf nodları	• PET En yüksek duyarlılığa sahiptir. duyarlılık %81.1 özgüllük %98.2 • CT duyarlılık %77 özgüllük %99.4 • MRG duyarlılık %77 özgüllük %99.4 • US duyarlılık %78.4 özgüllük %98.5 • Görüntüleme sistemleri arasında herhangi bir istatiksel farklılık saptanmamıştır ($p>0.05$).

KAYNAKLAR

Adams, S., R. P. Baum, T. Stuckensen, K. Bitter, and G. Hor. 1998. Prospective comparison of 18F-FDG PET with conventional imaging modalities (CT, MRI, US) in lymph node staging of head and neck cancer, Eur J Nucl Med, 25: 1255-60.

Castelijns, J. A., and M. W. van den Brekel. 2002. Imaging of lymphadenopathy in the neck, Eur Radiol, 12: 727-38.

Curtin, H. D., H. Ishwaran, A. A. Mancuso, R. W. Dalley, D. J. Caudry, and B. J. McNeil. 1998. Comparison of CT and MR imaging in staging of neck metastases, Radiology, 207: 123-30.

Ferlay, J., I. Soerjomataram, R. Dikshit, S. Eser, C. Mathers, M. Rebelo, D. M. Parkin, D. Forman, and F. Bray. 2015. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012, Int J Cancer, 136: E359-86.

Gotz, C., E. Drecoll, M. Straub, O. Bissinger, K. D. Wolff, and A. Kolk. 2016. Impact of HPV infection on oral squamous cell carcinoma, Oncotarget, 7: 76704-12.

Hoang, J. K., J. Vanka, B. J. Ludwig, and C. M. Glastonbury. 2013. Evaluation of cervical lymph nodes in head and neck cancer with CT and MRI: tips, traps, and a systematic approach, AJR Am J Roentgenol, 200: W17-25.

Kaji, A. V., T. Mohuchy, and J. D. Swartz. 1997. Imaging of cervical lymphadenopathy, Semin Ultrasound CT MR, 18: 220-49.

Kao, J., A. Lavaf, M. S. Teng, D. Huang, and E. M. Genden. 2008. Adjuvant radiotherapy and survival for patients with node-positive head and neck cancer: an analysis by primary site and nodal stage, Int J Radiat Oncol Biol Phys, 71: 362-70.

Mascitti, M., C. Rubini, F. De Michele, P. Balercia, R. Girotto, G. Troiano, L. Lo Muzio, and A. Santarelli. 2018. American Joint Committee on Cancer staging system 7th edition versus 8th edition: any improvement for patients with squamous cell carcinoma of the tongue?, Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol, 126: 415-23.

Ng, S. H., T. C. Yen, C. T. Liao, J. T. Chang, S. C. Chan, S. F. Ko, H. M. Wang, and H. F. Wong. 2005. 18F-FDG PET and CT/MRI in oral cavity squamous cell carcinoma: a prospective study of 124 patients with histologic correlation, J Nucl Med, 46: 1136-43.

Nguyen, A., A. Luginbuhl, D. Cognetti, K. Van Abel, V. Bar-Ad, C. Intenzo, W. Keane, and J. Curry. 2014. Effectiveness of PET/CT in the preoperative evaluation of neck disease, Laryngoscope, 124: 159-64.

Patel, S. G., M. Amit, T. C. Yen, C. T. et al. Head International Consortium for Outcome Research in, and Cancer Neck. 2013. Lymph node density in oral cavity cancer: results of the International Consortium for Outcomes Research, Br J Cancer, 109: 2087-95.

Pohar, S., R. Brown, N. Newman, M. Koniarczyk, J. Hsu, and D. Feiglin. 2007. What does PET imaging add to conventional staging of head and neck cancer patients?, Int J Radiat Oncol Biol Phys, 68: 383-7.

Roh, J. L., J. P. Park, J. S. Kim, J. H. et al. 2014. 18F fluorodeoxyglucose PET/CT in head and neck squamous cell carcinoma with negative neck palpation findings: a prospective study, Radiology, 271: 153-61.

Rosebush, M. S., S. K. Rao, S. Samant, W. Gu, C. R. Handorf, L. M. Pfeffer, and C. A. Nosrat. 2011. Oral cancer: enduring characteristics and emerging trends, J Tenn Dent Assoc, 91: 24-7; quiz 28-9.

Schwartz, L. H., J. Bogaerts, R. Ford, L. Shankar, P. Therasse, S. Gwyther, and E. A. Eisenhauer. 2009. Evaluation of lymph nodes with RECIST 1.1, Eur J Cancer, 45: 261-7.

Stoeckli, S. J., S. K. Haerle, K. Strobel, S. R. Haile, T. F. Hany, and B. Schuknecht. 2012. Initial staging of the neck in head and neck squamous cell carcinoma: a comparison of CT, PET/CT, and ultrasound-guided fine-needle aspiration cytology, Head Neck, 34: 469-76.

Stuckensen, T., A. F. Kovacs, S. Adams, and R. P. Baum. 2000. Staging of the neck in patients with oral cavity squamous cell carcinomas: a prospective comparison of PET, ultrasound, CT and MRI, J Craniomaxillofac Surg, 28: 319-24.

Subapriya, R., A. Thangavelu, B. Mathavan, C. R. Ramachandran, and S. Nagini. 2007. Assessment of risk factors for oral squamous cell carcinoma in Chidambaram, Southern India: a case-control study, Eur J Cancer Prev, 16: 251-6.

Wang, B., S. Zhang, K. Yue, and X. D. Wang. 2013. The recurrence and survival of oral squamous cell carcinoma: a report of 275 cases, Chin J Cancer, 32: 614-8.

Yamazaki, Y., M. Saitoh, K. Notani, K. Tei, Y. Totsuka, S. Takinami, K. Kanegae, M. Inubushi, N. Tamaki, and Y. Kitagawa. 2008. Assessment of cervical lymph node metastases using FDG-PET in patients with head and neck cancer, Ann Nucl Med, 22: 177-84.

Yoon, D. Y., H. S. Hwang, S. K. et al. 2009. CT, MR, US,18F-FDG PET/CT, and their combined use for the assessment of cervical lymph node metastases in squamous cell carcinoma of the head and neck, Eur Radiol, 19: 634-42.

PROSTAT KANSERLİ HASTALARDA GA-68 PSMA PET-BT GÖRÜNTÜLEME

Fikriye Gül GÜMÜŞER

- Kurum Bilgisi: Manisa Celal Bayar Üniversitesi, Manisa/TÜRKİYE
- ORCID: 0000-0001-7103-2323
- Mail: fggumuser@hotmail.com

GİRİŞ

Prostat kanseri dünyada kansere bağlı ölümlerin en yaygın nedenlerinden biridir. Dünyada en sık görülen 2. kanser olup, giderek artan bir eğilim göstermektedir. Prostat kanseri olan hastalar, erken evrede yakalandıklarında iyi bir prognoza sahipken, evre ilerledikçe neredeyse tüm standart tedavi yöntemlerine direnç gösterme eğilimindedirler (Puranik ve ark., 2022; Rauscher ve ark., 2016).

Metastatik kastrasyona dirençli prostat kanserli (mKDPK), hastaların çoğu, giderek artan prostat spesifik antijen (PSA) seviyeleri, yaygın hastalık ve metastazlarla ilgili semptomlarla ortaya çıkar. Erken teşhis tedavi şansını artırabilirken, geleneksel görüntüleme yöntemleri bu alanda bazı kısıtlılıklara sahiptir. Bu nedenle daha etkili tedavi seçeneklerine ihtiyaç vardır (Morote ve ark., 2022).

Klinik çalışmalar Galyum-68 (Ga-68) PSMA PET/BT'nin uzak metastazların evrelendirilmesinde üstünlüğünü kanıtlamış olup, mevcut çalışmalar tanı ve lokal evrelemede kullanım açısından oldukça umut vericidir (Kwan ve ark., 2021; Ak Sivrikoz İ. ve ark., 2018; Fendler ve ark.,2023; Fendler ve ark., 2017; Rauscher ve ark., 2016)

Geleneksel olarak primer, nodal hastalık ve uzak kemik metastazlarının tespiti için bilgisayarlı tomografi, manyetik rezonans görüntüleme ve kemik sintigrafisi kullanılmaktadır. Ga-68 PSMA PET-BT'nin kemik sintigrafisine oranla metastazları tespitte daha üstün olduğu bilinmektedir (Uçmak ve ark. 2020; Ak Sivrikoz ve ark., 2018; Morote ve ark., 2022).

Floro-deoksi-glikoz (FDG) PET prostat kanseri hücrelerinde önemli bir glikoz taşıyıcı reseptör ekspresyonu görülmediğinden tanı ve takipte ilk öncelik olarak kullanılmamaktadır. Prostat spesifik membran antijeni (PSMA), normal prostat dokusunun yüzeyinde eksprese edilen ve prostat kanseri vakalarının %90'ında aşırı eksprese edilen bir transmembran peptididir (Uçmak ve ark., 2020; Rauscher ve ark., 2016).

Prostat kanseri hücrelerinin yüksek PSMA seviyelerini eksprese etmesi nedeniyle, günümüzde Ga-68 PSMA PET-BT sık olarak kullanılmaktadır.

Prostat Kanserinde Tanı ve Tedavi

Prostat kanserinde tanı sıklıkla transrektal iğne biopsisi ile konur. Tümörün histolojik Gleason skorlaması (GS), önemlidir. Gleason skoru prostat kanserinin agresifliğini değerlendirmek için kullanılan bir

derecelendirme sistemidir. Tümörün ne kadar agresif olduğunu belirlemek için kullanılır (Meyrick ve ark., 2017)

Gleason skorunda 6 ile 10 arası skorlama yapılır. En iyi farklılaşmadan, en kötüye derecelendirmeye dekdeğerlendirme yapılmaktadır (Fendler ve ark.,2023; Fendler ve ark., 2017; Uçmak ve ark., 2020; Ak Sivrikoz ve ark., 2018; Kubilay ve ark., 2022).

Çok fazla tedavi seçenekleri hastalığı kontrol altına almak için kullanılmaktadır. Hastalığın ilerlemesini geciktirmek için Abiraterone, Enzalutamide, Docetaxel ve Cabaxitaxel gibi çok sayıda kemoterapi seçenekleri mevcuttur. Kemik metastazlarında etkili radyonüklid tedavi seçeneği Radyum-223'tür (Ramnaraign ve ark., 2023). Peptit reseptörü radyoligand tedavisi olan Lutesyum-177 PSMA-617, ve Aktinyum-225 PSMA mKDPK' de tedavi seçenekleri arasında yerini almıştır (Parveen ve ark., 2023) (Gumuser, 2023; Morote ve ark., 2022).

Uygulama

Ga-68, Germanyum-68 / Ga68 jeneratör sisteminden elde edilmektedir. Ga-68 yarı ömrü 67.6 dakika olan bir PET ajanıdır. PSMA'ya etkin bağlanma özelliği gösterir. Ga-68 ile işaretlenen PSMA'nın PSMA-11, PSMA 617, PSMA-IT olmak üzere 3 farklı tipi vardır (Uçmak ve ark., 2020; Gumuser, 2023).

Uygulama öncesi F-18 FDG PET-BT için çekim öncesi istenen açlık durumuna gerek yoktur. Ayrıca herhangi bir ilaç kesimine ihtiyaç duyulmaz. Hastalara kilograma 1,8–2,2 MBq. iv yolla bolus şeklinde enjeksiyon yapılır. Bu süre zarfında hastanın oral yolla hidrasyonu radyofarmasötiğin tutulumu açısından önemlidir. Enjeksiyondan 60 dk sonra hasta idrarını yaptıktan sonra çekime alınır. Özel bir hazırlığa ihtiyaç duyulmaz. Birinci saat görüntülemede kuşkulu bulguları olan hastalarda 3. saat geç görüntü alınabilir. Kafa tabanından uyluk ortasına dek 3-4 dakikalık yatak pozisyonu ile BT ve PET görüntüler kaydedilir (Rauscher ve ark., 2016; Ömür ve ark., 2018).

Tutulum Yerleri

Ga-68 PSMA fizyolojik olarak lakrimal bez, parotis bezi, submandibular bez, normal prostat bezi, karaciğer, dalak, ince bağırsak, kolon ve böbrekde tutulum gösterir. Böbrek yolu ile atılım gösterdiği için mesane belirgin olarak vizüalize olur. Mesane ve tükürük bezlerinde en yüksek tutulum bölgeleridir (Uçmak ve ark., 2020; Ak Sivrikoz ve ark., 2018).

Ga-68 PSMA PET-BT, prostat kanseri dışında renal hücreli karsinom, hepatoselüler karsinom, meme, akciğer ve kolorektal kanserlerde de tutulum gösterebilir (Ömür ve ark 2018).

En önemli hata kaynaklarından biri çöliyak gangliyonlarda yoğun Ga-68 PSMA tutulumu söz konusu olabilmesi ve metastatik lenf nodları ile karışabilmesidir (Uçmak ve ark., 2020; Ak Sivrikoz ve ark., 2018).

Ayrıca ileri evre KDPK vakalarında nöroendokrin diferansiyasyona sekonder PSMA ekspresyonunda azalma görülebilir (Ak Sivrikoz ve ark., 2018).

Yüksek karaciğer aktivitesi nedeniyle metastatik lezyonların değerlendirilmesi güç olabilir ve yalancı negatif sonuçlar doğurabilir (Ömür ve ark., 2018).

Rapor yazan hekim tarafından bu hata kaynakları göz önünde bulundurulmalıdır. Hasta geçmişi dikkatli bir şekilde değerlendirilmelidir.

Ga-68 PSMA PET/BT Klinik Uygulama

Prostat kanserlerinin %90'ından fazlası PSMA'yı aşırı eksprese eder ve bu tümör hücreleri, tanı amaçlı Ga-68 PSMA PET-BT ile doğru bir şekilde görüntülenir. Ga-68 PSMA PET-BT manyetik rezonans görüntülemeden daha üstün görünmektedir. Ga-68 PSMA PET-BT prostat kanserinde metastatik hastalığın tespiti ve evreleme için güvenilir bir tetkik olup optimal tedavi yaklaşımının belirlenmesine de yardımcı olur. Ayrıca örnekleme doğruluğunu artırmak için kılavuz biyopsiye, cerrahiye ve radyoterapiye de rehberlik eder. mKDPK' nin tedavisini kolaylaştırmanın yanı sıra, peptit reseptörü radyoligand tedavisi hedeflenen sistemik radyonüklidden yararlanabilecek hastaları seçmetye yardımcı olur. Bir beta yayıcı olan Lutesyum-177 PSMA ve alfa yayıcı olan Aktinyum-225 PSMA moleküler tümör hedefli prostat kanserinde PSMA'ya yönelik metastazları tedavi etmek için kullanılabilir. Bu tedavilerden en az 2 siklus sonra tedaviye yanıt açısından hastalar Ga-68 PSMA PET-BT ile değerlendirilir (Morote ve ark., 2022).

Radikal prostatektomi, bölgesel lenf nodu disseksiyonu ya da küratif radyoterapi uygulanmış olan hastalarda PSA düzeyinin saptanabilir olması veya artış göstermesi biokimyasal rekürrens ile uyumludur (Eiber ve ark. 2015). Konvansiyonel yöntemler ile odak saptanamayan hastalarda PSA artışı lokal nüks, lenf bezi ya da uzak organ metastazlarından kaynaklanabileceğinden ayrım önemlidir. Ga-68 PSMA PET-BT primer tedavi sonrası özellikle düşük PSA düzeylerinde bile rekürrens odak ya da

odakları saptayabilir (Eiber ve ark., 2015). Bu da hasta yönetiminde klinisyenlere büyük ölçüde yarar sağlamaktadır.

Yüksek risk grubu prostat kanserinde, lenf nodu metastazı veya kemik metastazı görülme olasılığı yüksektir. Ga-68 PSMA PET-BT yüksek riskli prostat kanserinin başlangıç evrelemesinde, metastatik hastalığı tanımlamada yararlıdır (Fendler ve ark., 2023; Kwan ve ark., 2021)

Meyrick ve ark prostat kanserli 70 hasta ile yaptıkları retrospektif çalışmada, metastatik nodal hastalığın tespitine odaklanarak, yeni teşhis edilen prostat kanserinin birincil evrelemesinde Ga-68 PSMA PET-BT'nin rolünü değerlendirdiler. Ga-68 PSMA PET-BT ile metastatik hastalık tespit oranının, Gleason skoru ve serum PSA ile korelasyonunu araştırdıkları çalışmalarında; serum PSA değeri 5 ng/ml'nin altında olan hastalarda Ga-68 PSMA ile primer tümörün saptanma oranı %73, PSA'sı 5-10 ng/ml olan hastalar için %90 ve PSA'sı 10 ng/ml'nin üzerinde olan hastalar için %97 olarak saptadılar. Toplamda 70 hastanın 24'ünde metastatik prostat kanseri ve/veya infiltratif hastalık tespit edildi. Metastatik prostat kanseri tespit oranı, GS 9 veya üzeri hastalarda (%48), GS 8 (%32) veya GS ≤7 (%18) olanlara göre daha yüksekti. Bu çalışmada yüksek dereceli prostat kanserinin (GS 8 veya daha fazla ve PSA >10 ng/ml) evrelemesinde Ga-68 PSMA PET/BT 'nin rolünü gösterdiler. Düşük dereceli hastalıkta (GS 7 veya daha düşük ve PSA <5 ng/ml) PSMA avid metastazların saptanma oranının düşük olması, bu tür vakalarda bu yöntemin sınırlı bir rolü olduğunu düşündürmektedir (Meyrick ve ark., 2017).

Yüksek riskli prostat kanserinde primer tedavi öncesi hastalığın metastatik olup olmadığına göre tedavi planlaması yapılır.

Öbek ve ark Ga-68 PSMA PET-BT'nin lenf nodu metastazını öngörmede tanısal doğruluğunu değerlendirdikleri 51 hastalık çalışmalarında; lenf nodu tespitinde Ga-68 PSMA PET-BT'nin morfolojik görüntülemeye üstün olduğunu bildirirken, cerrahi diseksiyonun ise lenf nodu evrelemede altın standart olduğunu belirtmişlerdir (Öbek ve ark. 2017).

Lutesyum-177 PSMA tedavileri öncesi tedavinin yapılabilmesi için, prostat kanseri metastazlarının PSMA ekspresyonu göstermesi gerekmektedir. Metastatik lezyonun SUVmaks değerinin en az karaciğerin SUVort değerinin 1,5 katı olması önerilir. Düşük PSMA ekspresyonu gösteren metastatik lezyonlar radyoligand tedavi açısından uygun değildir. Ga-68 PSMA PET-BT'nin uygulanan radyoligand tedavilerde 2 siklus sonrası yapılması önerilir.

(Erdogan ve ark., 2022; Ömür ve ark., 2018; Uçmak ve ark., 2020; Ak Sivrikoz ve ark., 2018; Ramnaraign ve ark., 2023).

KDPK medikal ya da cerrahi orşiektomi sonrası serum testestron seviyeleri <50 ng/mL olan hastalarda; PSA düzeylerinin artması ile kendini gösterir. Metastazların ortaya çıkması ya da var olan metastazların progrese olması ile ortaya çıkan ilerlemiş bir durum olup Ga-68 PSMA PET/BT hasta yönetimine katkı sağlar (Morote ve ark., 2022; Puranik ve ark., 2022)

Thomas L ve ark. primer prostat kanserli hastaların radyasyon tedavisi planlaması için Ga-68 PSMA PET-BT görüntülemenin kullanılmasının potansiyel faydalarını araştırmışlardır. Radyoterapi alacak 21 prostat kanserli olguda radyoterapi ile yakın organlara verilecek dozun azaltılmasını amaçladıkları çalışmalarında Ga-68 PSMA PET-BT görüntü bilgilerinin kullanımının daha kişiselleştirilmiş prostat tedavisi planlamasına olanak sağladığını göstermişlerdir (Thomas ve ark. 2018)

Prostat kanserinde Ga-68 PSMA PET/BT'nin tanı ve lokal evrelemede, uzak metastazların tanısında, sistemik tedavilerde tedavi yanıtı değerlendirmede moleküler bir biyobelirteç olarak etkin rolü mevcut olup yapılan çalışmalar da gelecek açısından oldukça umut vericidir

KAYNAKLAR

Ak Sivrikoz İ. Metastatik Prostat Kanserli Hastalarda, Ga-68 Prostat Spesifik Membran Antijen PET/BT'nin Sistemik Tedavi Yanıtı Değerlendirilmesinde Olası Rolü Nucl Med Semin 2018;4:231-239 DOI:10.4274/nts.2018.026 Altun Tuzcu Ş, Uyar A, Güzel F,ve ark. The relationship between 68Ga-PSMA uptake and Gleason Score and PSA levels in patients with prostate cancer. Anatolian Curr Med J 2021; 3(4); 327-332

Erdogan M, Sengul SS, Cetin B ve ark.The role of Ga68 PSMA PET/CT imaging in Lu177 PSMA treatment planning in metastatic castration resistant prostate cancer. Annals of Nuclear Medicine (2022) 36:562–569.

Eiber M, Maurer T, Souvatzoglou M ve ark. Evaluation of Hybrid ^{68}Ga-PSMA Ligand PET/CT in 248 Patients with Biochemical Recurrence After Radical ProstatectomyJournal of Nuclear Medicine May 2015, 56(5)668-674;DOI: https://doi.org/10.2967/jnumed.115.154153

Fendler WP, Eiber M, Beheshti M·ve ark. PSMA PET/CT: joint EANM procedure guideline/SNMMI procedure standard for prostate cancer imaging 2.0 European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging (2023) 50:1466–1486.

Fendler WP, Eiber M, Beheshti M·ve ark 68Ga-PSMA PET/CT: Joint EANM and SNMMI procedure guideline for prostate cancer imaging: version 1.0 Eur J Nucl Med Mol Imaging (2017) 44:1014–1024.

Gumuser FG (2023). Kanser tedavisine güncel yaklaşım: Lutesyum-177 PSMA Tesdavisi. (Ed Doç Dr serdar Olt) Sağlık Bilim 2023 İç Hastalıkları (93-98)

Kubilay E., Akpinar C Oguz,ES .ve ark. Significance of metabolic tumor volume and total lesion uptake measured using Ga-68 labelled prostate-specific membrane antigen PET/CT in primary staging of prostate cancer Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations 40 (2022) 408.e19−408.e25

Kwan TN, Spremo S, Teh AYM, McHarg D, Thangasamy I, Woo HH,Performance of Ga-68 PSMA PET/CT for diagnosis and grading of local prostate cancer Prostate International 9(2021)107-112.

Meyrick DP, Asokendaran M, Skelly LA, LenzoNP, Henderson A The role of ^{68}Ga-PSMA-I&T PET/CT in the pretreatment staging of primary prostate cancer. Nuclear Medicine Communications 38(11): 956- 963, November 2017.

Morote J, Aguilar A, Planas J and Trilla E. Definition of Castrate Resistant Prostate Cancer: New Insights Biomedicines 2022, 10, 689. https://doi.org/10.3390/biomedicines10030689

Öbek C, Doğanca D, Demirci E ve ark. The accuracy of ^{68}Ga-PSMA PET/CT in primary lymph node staging in high-risk prostate cancer Eur J Nucl Med Mol Imaging (2017) 44:1806–1812 DOI 10.1007/s00259-017-3752-y

Ömür Ö, Oral A. Prostat Kanserinde Ga-68 PSMA PET/BT Görüntüleme. Özcan Z, editör. Nükleer Onkolojide Teranostik Uygulamalar. 1. Baskı. Ankara: Türkiye Klinikleri;2018. p.69-76.

Parveen A, Fatima A, Fatima I, Khan IU, Shahid A. Therapeutic efficacy and safety results of 177Lu-PSMA therapy in metastatic castration-resistant prostate cancer patients: first experience of a developing South Asian Country. Nucl Med Commun. 2023 Jul 14.

Puranik AD, Dev IDGa-68 Prostate-Specific Membrane Antigen PET/CT: Imaging and Clinical Perspective in Prostate Cancer Imaging and Clinical Perspective in Prostate Cancer.. PET Clin. 2022 Oct;17(4):595-606. doi: 10.1016/j.cpet.2022.07.004.

Ramnaraign B, Sartor O. PSMA-Targeted Radiopharmaceuticals in Prostate Cancer: Current Data and New Trials. The Oncologist, (2023), 28, 392–401

Rauscher I, Maurer T, Fendler WP, Sommer WH, Schwaiger M, Eiber M.,68Ga-PSMA ligand PET/CT in patients with prostate cancer: How we review and report Cancer Imaging (2016) 16:14

Thomas L, Kantz S, Hung A, ve ark. 68Ga-PSMA-PET/CT imaging of localized primary prostate cancer patients for intensity modulated radiation therapy treatment planning with integrated boost. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2018 Jul;45(7):1170-1178. doi: 10.1007/s00259-018-3954-y. Epub 2018 Feb 21. PMID: 29468311.

Uçmak G, Ak Sivrikoz I, Alan SelçukN ve ark. Prostat Kanserinde Ga-68 PSMA PET/BT Uygulama Kılavuzu Nucl Med Semin 2020;6:370-384.

NÜKLEER TIPTA RADYASYON GÜVENLİĞİ

Yasemin PARLAK

- Kurum Bilgisi:Manisa Celal Bayar Üniversitesi, Manisa/TÜRKİYE
- ORCID: 0000-0002-3682-7611
- Mail: yasemin.gultekin@hotmail.com

GİRİŞ

Teşhis ve tedavi amaçlı nükleer tıpta radyofarmasötikler, hastalıkların teşhisinde ve giderek artan şekilde tedavisinde başarıyla kullanılmaktadır. Nükleer tıp teknolojilerinden hastalar açısından artan faydaya rağmen, bunların kullanımı, özellikle radyasyondan korunma rehberliği ve ilkeleri düzgün bir şekilde uygulanmadığında, maruz kalanlar için radyasyon sağlığı riski oluşturmaktadır (Marengo ve ark. 2022).

Nükleer Tıp hizmetlerinde, hizmet kalitesinin korunması amacıyla yüksek güvenlik standartları uygulanmaktadır. Ancak karmaşık, çok adımlı bir sürecin parçası olarak karmaşık teknolojilerin ve radyoaktif malzemelerin kullanıldığı bir disiplinde güvenlik garanti edilemez.

Çeşitli akademik toplulukların veya uluslararası kuruluşların birçok kılavuzunda, nükleer tıp prosedürlerinde radyasyon güvenliğine ilişkin önemi anlatılmaktadır. Nükleer tıp uygulamalarında radyasyondan korunmanın temel prensiplerinin yerine getirilmesine yönelik çalışmalar devam etmektedir (Cho ve ark., 2017).

Nükleer tıpta üç farklı radyasyona maruz kalma türü vardır. Bunlardan biri kanser, kalp-damar hastalıkları ve daha pek çok hastalığın teşhisi veya tedavisi için yönlendirildikleri teşhis veya tedavi prosedürlerinden yararlanan çeşitli yaşlardaki hastaların maruz kaldığı medikal maruziyettir. Bu gruba biyomedikal araştırmalardaki gönüllülerin yanı sıra hasta yakınları da dahildir. İkinci grup, nükleer tıp pratiğinde çalışan personelin mesleki maruziyet dozu, üçüncü grup ise halktan oluşan bireyleri içermektedir. Nükleer tıpta radyasyon güvenliğinin amacı, hastalar, personel ve halk için radyasyon riskini sınırlandırırken hasta için beklenen tıbbi sonuca ulaşılmasını ve prosedürün optimize edilmesini sağlamaktır.

Bu bölümün amacı, tanısal ve terapötik nükleer tıpta radyofarmasötiklerin kullanımına bağlı olarak maruz kalan farklı grupların radyasyon güvenliği hakkında bilgi edinmektir.

Moleküler Görüntüleme ve Nükleer Tıp

Moleküler görüntüleme teknikleri noninvazivdir ve oldukça güvenlidir. Birçok hastalığın teşhis ve tedavisinde kullanılır. Nükleer Tıp moleküler görüntüleme tekniklerinde hastalığı teşhis etmek ve tedavi etmek için

radyofarmasötikler adı verilen küçük miktarlarda radyoaktif malzemeler kullanılır.

Radyofarmasötikler, kanserden demansa kadar çeşitli hastalıkların ve kemik enfeksiyonları gibi kanser olmayan hastalıkların da teşhis ve tedavisinde kullanılır. Hastaların radyasyona maruz kalması çoğu tanısal tarama için genellikle minimum düzeydedir ve tedavi olarak kullanıldığında biraz daha yüksektir. Bunun nedeni, teşhis amaçlı görüntülemenin taramada hedef organı görmek için düşük enerjili bir radyasyon kullanması, tedavinin ise anormal hücreyi hedefleyip öldürmek için daha yüksek enerjili bir radyasyon gerektirmesidir.

Nükleer tıp görüntüleme taramasında her radyofarmasötik belirli organlara, kemiklere veya dokulara dağılır. Özel bir kamera (PET, SPECT veya gama kamera) radyofarmasötiğin vücuttaki dağılımının görüntüler.

Genel olarak, bu tekniklerde yer alan radyasyon riski, potansiyel faydalarla karşılaştırıldığında çok düşüktür. 50 yılı aşkın süredir uygulanan tanısal nükleer tıp prosedürlerinin bilinen uzun vadeli olumsuz yan etkileri yoktur (SNM, 2023).

Nükleer tıp taramalarında kullanılan radyofarmasötik miktarı son derece az olduğundan hastanın radyasyona maruz kalması da azdır. Nükleer tıp uzmanları, hastaya en az radyasyon maruziyetiyle doğru bir test sağlayacak radyofarmasötik miktarını dikkatli bir şekilde seçmek için ALARA ilkesini (Makul Şekilde Elde Edilebilecek Kadar Düşük) kullanır. Gerçek aktivite miktarı hastanın vücut ağırlığına, çalışmanın amacına ve görüntülenen vücut kısmına göre belirlenir. Radyofarmasötiklerin hedefe yönelik doğası, bunların çoğunlukla ilgili organa iletilmesine ve aynı zamanda tüm vücut radyasyonuna maruz kalma oranının düşük olmasını sağlar (Alnaami ve ark., 2022).

Nükleer tıp testleri ve diğer görüntüleme teknolojileri, radyasyonu kullanma biçimleri açısından farklılık gösterir. Nükleer tıp taramaları, hastanın vücudundaki radyoaktif bir malzemeden gelen radyasyonu tespit eder. Bunun aksine, diğer görüntüleme prosedürleri (örneğin, röntgen ve bilgisayarlı tomografi veya CT taraması), vücuda radyasyon gönderen makineler kullanılarak görüntüler elde edilir. Nükleer tıp aynı zamanda anatomideki değişikliklerden ziyade dokudaki biyolojik değişikliklere

dayanarak hastalığın varlığını belirlemesi açısından diğer görüntüleme tekniklerinden farklıdır.

En sık kullanılan nükleer tıp görüntülerinden biri olan PET taraması, genellikle bilgisayarlı tomografi (BT) ile gerçekleştirilir çünkü birleştirilmiş görüntüler doktorlara vücudun hem fonksiyonel hem de anatomik bilgilerini sağlar (Parlak ve ark., 2015).

Nükleer Tıp Tetkikleri Çocuklar için Güvenli midir?

Pediatrik hastaların radyasyon etkilerinin değerlendirilmesi özel bir kategori altında değerlendirilmelidir. Pediatrik Nükleer Tıp görüntüleme teknikleri pediatrik patolojinin fonksiyonel değerlendirmesini sağlar. Kullanılan farklı radyofarmasötikler hücresel düzeyde alınır ve hücresel canlılığın farklı yönlerini araştırır. Yapılan tetkikler birçok hastalığın teşhis edilmesinde ve bazı durumlarda tedaviye yanıtın değerlendirilmesinde gereklidir (Biassoni ve ark., 2017).

Pediatrik nükleer tıp görüntüleme de teknisyenlerin ve klinik rapor hazırlayan nükleer tıp uzmanının özel becerilere sahip olmasını gerektirir. Çocuk hastalarla ve aileleriyle ilgilenmek, çocukların ve ailenin güvenini ve iş birliğini kazanma becerisini gerektirir; böylece çocuk, gama kamerada hareketsiz görüntülerin alınmasına izin verir.

Nükleer tıp çalışmaları her yaştan bebek ve çocuk üzerinde 40 yılı aşkın süredir bilinen herhangi bir yan etkisi olmaksızın yapılmaktadır. Bu tetkiklerden elde edilen vücuda ilişkin fonksiyonel bilgiler ve kullanılan düşük dozda radyasyon, çocuklarda güvenli ve etkili bir tanı aracı haline gelmektedir.

Hamile Personel

Personelin hamile olduğunu beyan etmesi durumunda embriyonun/fetüsün korunması için ek kontrollerin yapılması gerekebilir. Fetüsün korunması genel olarak kamuya uygulanana benzer olması gerektiğinden çalışma koşulları, hamileliğin geri kalanında embriyoya/fetüse verilecek ek dozun 1 mGy'yi aşmamasını sağlayacak şekilde olmalıdır. Bu, 18F ile çalışan personel için karın yüzeyine 1 mSv, 99mTc ile çalışan personel için ise 1,3 mSv'lik bir doza eşit olabilir. Hamile çalışanın maruz kalma

koşullarını dikkatlice gözden geçirmek ve gerçekleştirilen mevcut çalışmanın, fetal dozun kararlaştırılan doz sınırına yaklaşmasıyla sonuçlanıp sonuçlanmayacağını değerlendirmek için bir risk değerlendirmesi yapılmalıdır. Rutinden fetüse verilen dozun aşılmaması için gerekirse çalışma koşulları değiştirilmelidir (IAEA 2018; Marengo ve ark., 2022)

Radyoaktif Madde Kontaminasyonu

Radyonüklidlerin herhangi bir şekilde kullanılması, radyofarmasötiğin vücuda alınması ile kontaminasyon durumu söz konusu olacaktır. Kontaminasyon riski, her zaman yönetmeliğe uygun olarak tasarlanmış tesislerde çalışmalar yapmak, uygun koruyucu giysiler, özellikle eldivenler giymek ve kirlenmiş eldivenleri veya herhangi bir cilt kirliliğini mümkün olan en kısa sürede çıkarmak gibi temel önlemlerin alınmasıyla en aza indirilebilir. Kauçuk ve metal kapaklı şişeler kullanılarak ve şişelerin veya radyoaktif sıvı içeren diğer kapların devrilebileceği ve kırılabileceği yerlerde bırakılmasından kaçınılarak dökülme potansiyeli minimumda tutulur.

Ek olarak, radyonüklitlerin kullanıldığı yerlerde, meydana gelebilecek herhangi bir dökülmeyle başa çıkmak için bir dekontaminasyon kiti mevcut olmalıdır (IAEA, 2018).

Görüntüleme ve diğer teşhis uygulamalarına yönelik çoğu radyofarmasötik, intravenöz enjeksiyon yoluyla uygulanır ve parmak maruziyetini azaltmak için sıklıkla bir kanül veya kelebek kullanılır. Ancak bu, sızıntının meydana gelebileceği daha fazla bağlantı olduğu anlamına gelir; bu nedenle personelin bunların güvenli olduğundan ve radyofarmasötiğin operatör veya hasta üzerine püskürtülmesiyle sonuçlanabilecek herhangi bir tıkanma olmadığından emin olması önemlidir. Enjeksiyon gerçekleştirebilecek tüm doktorlar, tekisyenler ve hemşireler, hastanın venöz yolunun açıklığının değerlendirilmesi ve enjeksiyona başlamadan önce iğnelerin ve kanüllerin salinle yıkanması gibi önlemler de dahil olmak üzere enjeksiyon tekniği konusunda kapsamlı bir eğitim almış olmalıdır (EU Directive, 2010).

Kolayca buharlaşabilen iyotun radyoizotopları kullanılırken hava kirliliği önemli bir sorundur ve önemli miktarlarda radyoaktif iyotun çalışmaları, laminar hava akış kabinlerinde gerçekleştirilmelidir. Gaz veya aerosol radyofarmasötikleri dağıtan aparatlar hasta tarafından etkili bir şekilde

kullanılmazsa havadan kontaminasyon meydana gelebilir. Akciğer ventilasyonu çalışmaları için kullanılan maskenin hastanın yüz hatlarına tam olarak uyduğu ve hastanın işlem süresince maske takmayı tolere edebildiği kontrollerinin yapılması gerekmektedir. Yetersiz hasta kooperasyonu durumlarında çevreye radyoaktif gaz salınımından kaynaklanan düşük düzeylerde personel kontaminasyonları gerçekleştirilebilir (Marengo ve ark., 2022).

SONUÇ

Nükleer tıpta radyasyon güvenliği için alınan önlemleri, hem sağlık çalışanları hem de hasta ve hasta yakınlarının radyasyonun yararlarını maksimum düzeye çıkarmak ve risklerini minimize etmek için oldukça büyük bir öneme sahiptir.

Sonuç olarak, nükleer tıp alanında yapılan radyasyon güvenliği önlemleri, hastaların en iyi tedavi ve teşhis hizmetini almasını sağlarken, aynı zamanda da sağlık çalışanlarını ve toplumu radyasyonun etkili ve güvenli bir şekilde kullanılması konusunda güvende tutar. Bu nedenle, radyasyon güvenliği için alınan önlemler, tıbbi radyasyon uygulamalarının başarılı bir şekilde devam etmesi için gereklidir.

KAYNAKLAR

Alnaaimi MA, Alduaij MA, Shenawy FA, Algaily MM, Mohammedzein TS, Alkandri FA, Shaban MO, Alenezi SA. National Diagnostic Reference Levels for Nuclear Medicine in Kuwait. J Nucl Med Technol. 2022 Mar;50(1):54-59. doi: 10.2967/jnmt.121.262175. Epub 2021 Sep 28. PMID: 34583955.

Biassoni L, Easty M. Paediatric nuclear medicine imaging. Br Med Bull. 2017 Sep 1;123(1):127-148. doi: 10.1093/bmb/ldx025. PMID: 28910997.

Cho Sang-Geon, Jahae Kim, Ho-Chun Song, Radiation Safety in Nuclear Medicine Procedures, Nucl Med Mol Imaging (2017) 51:11–16

European Union Council. Implementing the Framework Agreement on prevention from sharp injuries in the hospital and healthcare sector. EU Directive 2010/32/EU, 2010.

IAEA 2018. Radiation protection and safety in medical uses of ionizing radiation. IAEA Safety Standards Series No. SSG-46 (Vienna: IAEA). ISBN 9789201017178.

Marengo M, Martin CJ, Rubow S, Sera T, Amador Z, Torres L. Radiation Safety and Accidental Radiation Exposures in Nuclear Medicine. Semin Nucl Med. 2022 Mar;52(2):94-113

Parlak Y, Gumuser G, Sayit E, F-18 FDG PET/CT imaging artifacts, Türk Onkoloji Dergisi 2015;30(3):166-171

Society of Nuclear Medicine and Molecular Imaging, Nuclear Medicine and Radiation Safety section, https://www.snmmi.org/Patients/ 21.09.2023

KEMİK SİNTİGRAFİSİ

Bedriye Elvan SAYIT BİLGİN

- Kurum Bilgisi:Manisa Celal Bayar Üniversitesi, Manisa/TÜRKİYE
- ORCID: 0000-0002-3330-1702
- Mail: elvansayit@hotmail.com

GİRİŞ

İskelet sistemi sürekli olarak fizyolojik bir yapım ve yıkım dengesi içerisindedir (Brenner et al. 2012). Bu fizyolojik aktivite kemiğe lokalize olabilen kalsiyum, fosfat ve hidroksil iyonlarının radyoaktif analogları ile görüntülenebilir. Radyoaktif işaretli fosfat analoglarının kullanıldığı kemik sintigrafisi nükleer tıpta iskelet sistemi görüntülemesinin en temel yöntemidir. Tc-99m ile işaretlenmiş Metilen Difosfonat (Tc-99m MDP) kemik yeniden yapılanmasının arttığı yerlerde kan akımına da bağlı olarak hızla akümüle olup, çevre dokudan ise hızlı bir şekilde temizlenerek benign ve malign kemik hastalıklarının saptanmasında kullanışlı bir ajan olarak karşımıza çıkmaktadır.

Günümüzde oldukça gelişen bilgisayarlı tomografi (BT) ve manyetik rezonans görüntüleme (MRG) gibi konvansiyonel görüntüleme yöntemlerinin aksine tüm iskelet sistemini maliyet etkin bir şekilde hızla tarayabilmesi sayesinde hala yaygın şekilde kullanılmaktadır. Ayrıca anatomik görüntüleme yöntemleri olan BT ve MRG'ye göre, fonksiyonel görüntüleme yöntemi olan kemik sintigrafisi patolojik değişimleri çok daha erken tespit edebilmektedir (Papathanassiou et al. 2009).

Sintigrafik görüntü kalitesi dedektör ve yazılım teknolojilerindeki gelişmelerle yıllar içinde dramatik bir şekilde iyileşmiştir. Öte yandan görüntü keskinliği üç boyutlu single photon emission computed tomography (SPECT)'nin kullanılmasıyla oldukça artmıştır. BT ve SPECT in birleştirilmesi ise iskelet sintigrafisinin düşük spesifitesini artırmada oldukça etkili olmuştur.

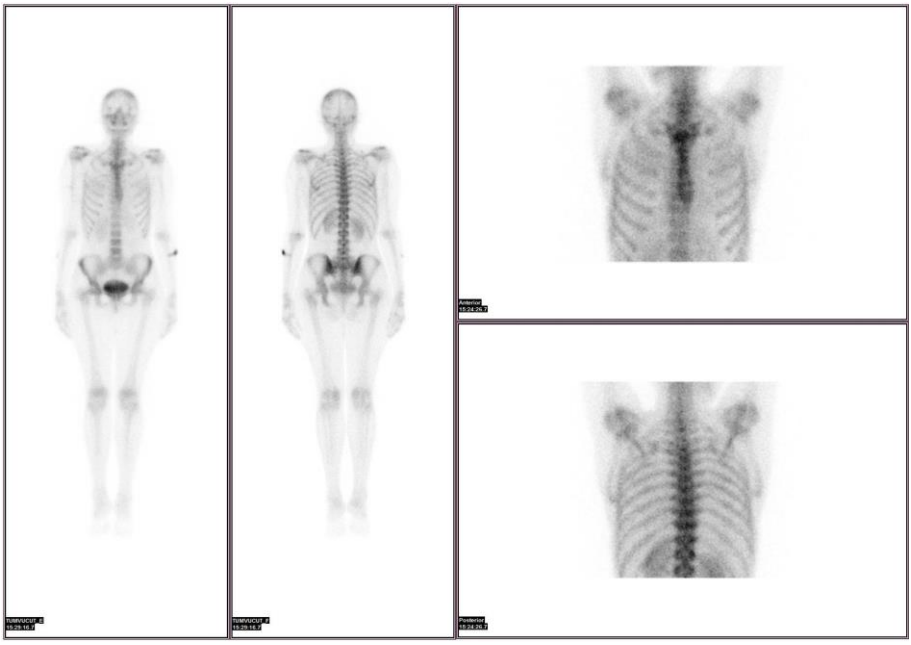
Bu derlemede benign ve malign kemik hastalıklarının değerlendirilmesinde kemik sintigrafisinin yeri tartışılacaktır.

Kemik sintigrafisi prostat ya da meme kanseri vb. metastatik kemik hastalığı taraması amaçlı yapıldığında radyofarmasötik enjeksiyonundan 2-4 saat sonra alınan statik tüm vücut görüntüleri genellikle yeterlidir. Enjeksiyondan görüntülemeye kadar olan süreçte hastanın sıvı alımı arka plan aktivitesinin temizlenmesi ve yeterli kontrast oluşumu açısından önemlidir. Diğer bir yöntem ise radyofarmasötiğin gama kamera altında enjeksiyonundan sonra alınan 60 saniyelik dinamik görüntülerin ardından, 3-5 dk içinde alınan kan havuzu görüntülerinin elde edilmesidir. Bu aşamadan sonra yine 2-4 saat sonra alınacak statik görüntüler ile işlem sonlandırılır ki buna üç fazlı kemik sintigrafisi adı verilir. Özellikle metabolik ve enfeksiyöz kemik hastalıklarında üç fazda da artmış radyofarmasötik tutulumu tipiktir.

Sağlıklı bir bireyin kemik yapılarında simetrik tutulum görülmelidir. Çocuklarda ek olarak uzun kemiklerin normal büyüme

merkezlerinde yoğun bir fizyolojik tutulum görülebilir. Akromioklaviküler eklemlerde, sternoklaviküler eklemlerde, sternomanubriyal bileşkede, sakroiliak eklemlerde ve simfizis pubiste ve ayrıca omuzların, kalçaların, dizlerin, ayak bileklerinin ve ayakların eklem yüzeylerinde benign özellikte radyoaktif madde birikimi görülebilir. Bunun nedeni muhtemelen eklemlerin ağırlık taşıyan yüzeylerindeki sürekli kemik yeniden yapılanması ve bu alanlardaki dejeneratif değişikliklerdir (Şekil 1).

Normal bir kemik sintigrafisinde böbrekler hafif derecede tutulum göstermelidir. Böbrekler görülemiyorsa bu "super scan" fenomeni ile ilgili olabilir. Bu durum yaygın metastatik kemik hastalığında ya da yoğun radyofarmasötik tutulumu ile seyreden metabolik kemik hastalıklarında saptanabilir.



Şekil 1. Normal sınırlarda kemik sintigrafisi

Endikasyonlar

Benign ve İntermediate Kemik Tümörleri

Osteom kemik sintigrafisinde genellikle kafatasında artmış aktivite tutulumu izlenen, iyi sınırlı, yuvarlak bir tümör olarak görülür. Varlığında otozomal dominant kalıtım gösteren Gardner sendromu araştırılabilir. Osteoid osteomda geceleri ortaya çıkan NSAID ile hafifleyen ağrı tipiktir. Genellikle femur ve tibiada santrali sklerotik nidus formasyonu gösterir. Üç fazlı kemik

sintigrafisinde kan akımı artışı ve hiperemi ile birlikte geç fazda aktivite artışı görülür. Osteoblastom osteoid osteomun 2 cm'den büyük olduğu durumdur. Benzer görüntüleme özelliklerine sahiptir. Enoztozis (Kemik Adacığı) benign karakterde olup kemik sintigrafisinde nadiren tutulum görülebilir. Enkondromlar benign lezyonlar olmasına karşın malign transformasyon görülebilir. Kemik sintigrafisinde artmış ya da normal tutulum gösterebilirler. Osteokondromun kemik sintigrafisinde aktivite tutulumu değişkendir. Kondroblastom üç fazlı kemik sintigrafisinde hiperemi ve geç fazda artmış tutulum görülebilir. Fibröz displazi Mc Cune Allbright Sendromu ile görülebilir. Kemik sintigrafisinde Paget benzeri artmış tutulum görülürken, farklı olarak genellikle epifiz tutulumu göstermez. Polistatik formda malign dönüşüm gösterebilir (Qu et al. 2015). Dev hücreli tümör kemik sintigrafisinde halkasal ya da diffüz aktivite tutulumu gösterebilir. FDG afinitesi yüksek olduğundan PET/BT ile değerlendirilebilir. Hemanjiyomlar benign lezyonlardır. Kemik sintigrafisinde genellikle tutulum göstermezler. Basit kemik kisti kemik sintigrafisinde fotopenik odak olarak görülebilir. Patolojik fraktür ile başvurabilir. Anevrizmal kemik kisti santrali fotopenik dairesel tarzda artmış tutulum gösterebilir.

Malign Kemik Tümörleri

Osteosarkom paget hastalığının malign transformasyonu ile oluşabilir. Yumuşak doku invazyonu da gösterebildiğinden primer lezyonun değerlendirilmesinde MRG tercih edilir. Akciğer metastazları için BT tercih edilirken, tüm vücut taramada FDG PET/BT ya da kemik sintigrafisi kullanılabilir (von Mehren et al. 2022). Ewing sarkomda kemik sintigrafisinde osteosklerotik tipte yoğun aktivite tutulumu görülebilirken, osteolitik tipte daha düşük tutulum olabilir. Evreleme için FDG PET/BT kullanılabilir (Campbell et al. 2021; Treglia et al. 2012). Osteosarkom ile benzer şekilde akciğer metastazları için BT tercih edilirken, tüm vücut taramada FDG PET/BT ya da kemik sintigrafisi kullanılabilir (von Mehren et al. 2022). Kondrosarkom primer olabileceği gibi enkondromatozisten malign transformasyon ile sekonder olarak gelişebilir. Görüntülemede kemik sintigrafisinin yeri sınırlıyken FDG PET/BT kullanılabilir. Fibrosarkom ve malign fibröz histiyositom Paget hastalığı, radyoterapi ve osteomyelite sekonder oluşabilirler. Kemik sintigrafisinde kan havuzu ve geç faz görüntülerde çevresel artmış aktivite tutulumunun izlendiği fotopenik alan olarak saptanabilir. Kordoma nadir görülen primer kemik tümörlerinden olup görüntülemede kemik sintigrafisinin yeri sınırlıdır. Geç görüntülerde artmış aktivite tutulumu görülebilir.

Hematopoetik Neoplazmlar

Multipl Myelomda lezyonlar litik karakterli olduğundan kemik sintigrafisinin kullanımı sınırlıdır. FDG PET/BT tüm vücut taramada kullanılabilir (von Mehren et al. 2022). Histiyositozis langerhans hücreli histiyositoz ya da eozinofilik granülom şeklinde görülebilir. Görüntülemede kemik sintigrafisinin kullanımı sınırlıdır. Lösemi/Lenfoma multipl myeloma benzer litik lezyonlar görülebilir. Görüntülemede kemik sintigrafisinin kullanımı sınırlıdır.

Metastatik Kemik Hastalığı

İskelet sistemi akciğer ve karaciğerden sonra üçüncü en sık metastaz görülen bölgedir (Davila, Antoniou, and Chaudhry 2015). Kemik metastazlarının değerlendirilmesinde direkt grafi kullanılabilse de, kemik sintigrafisi normal kemik aktivitesine oranla sadece %5'lik bir değişikliği bile tanımlayabilecek hassasiyete sahiptir (Isaac et al. 2020). Bununla birlikte her ne kadar zaman içinde geliştirilen SPECT/BT hibrid görüntüleme kemik sintigrafisinin etkinliğinin sürmesini sağlasa da, MRG ve F-18 FDG PET/BT, Ga-68 prostat spesifik membran antijeni (PSMA) PET/BT gibi moleküler görüntüleme yöntemleri kemik sintigrafisinin kullanımını oldukça kısıtlı hale getirmiştir. Kemik sintigrafisi özgüllüğünün düşük oluşu ve prostat kanseri gibi olgularda biyokimyasal yanıt alınmasına rağmen osteoblastik aktivitenin devam etmesi nedeniyle tedavi cevabı değerlendirmesinde çok etkin olamamaktadır. Daha ziyade erken dönemde progresyonun olup olmayışı, ya da yeni lezyon oluşup oluşmadığının belirlenmesinde yarar sağlayabilmektedir (Turpin et al. 2020).

Metabolik Kemik Hastalıkları

Primer Hiperparatiroidi

Artmış Parathormon (PTH) salınımına sekonder hiperkalsemi ve hipofosfatemi ile karakterizedir. İskelet sisteminde subperiostal kortikal rezorpsiyon ve osteopeni görülebilir. Kemik sintigrafisi erken dönemde normal saptanabileceği gibi, ileri dönemde iskelet sisteminde diffüz hafif artmış radyonüklid tutulumu izlenebilir. Her ne kadar nadir görülse de, kemik kaybının bölgesel olarak hızlandığı ve yeniden yapılanma nedeniyle periferik tutulumun arttığı, aslında neoplastik olmayan brown tümörler (osteitis fibroza sistika) izlenebilir. Osteoklast benzeri dev hücre içerdiklerinden, muhtemel artmış glukoz metabolizmasına sekonder FDG PET/BT'de artmış tutulum saptanabilir (Gedik et al. 2014; Kuwahara et al. 2007).

Renal Osteodistrofi

Kronik renal yetmezlik ile ilişkili hiperparatiroidizm ve osteomalazi durumudur. İskelet sisteminde yüksek yapım-yıkım, düşük yapım-yıkım veya bunların karışımı olan mikst tipte bozukluklar görülebilir. Hastalığın en sık görülen formu yüksek yapım-yıkımın eşlik ettiğidir. Kemik sintigrafisinde kemik ve yumuşak doku arasında artmış kontrast oranına bağlı "süper scan" paterni izlenebilir. Bunun yanında kalvaryumda belirginleşmiş sütur hatları, mandibula ve periorbital alanda maske tarzında artmış tutulum patognomonik bulgulardır. Ayrıca kostakondral eklemlerde tesbih tanesi görünümü ve sternumda kravat benzeri artmış tutulum görülebilir. Mesane renal yetmezlik nedeniyle vizualize edilemeyebilir. Bu durum "süper scan" paterni görüldüğünde primer hiperparatiroidi ve yaygın metastatik kemik hastalığının aksine renal osteodistrofiyi düşündürebilir. Hastalığın düşük yapım-yıkım ile görülen formunda kemik sintigrafisinde düşük tutulum görülebilir. Klinik olarak yaşlı hastalarda mikrofraktürlere yetersiz yanıt nedeniyle fraktür riskinin artması nedeniyle önemlidir (Malluche and Monier-Faugere 1992).

Osteomalazi

Kemik organik matriksinde D vitamini eksikliğine sekonder görülen mineralizasyon bozukluğudur. Çocukluk çağında görülen formu rikets olarak adlandırılır ve özellikle büyüme plakları etkilenir. Kemik sintigrafisi her ne kadar anormal saptansa da spesifik değildir. Periartiküler ve kostokondral bölgelerde, kalvaryumda, mandibulada ve vertebral kolonda artmış tutulum izlenebilir (Abdelrazek et al. 2012). Psödofraktürler (Milkman fraktürü) hastalığın erken döneminde saptanabilir. En sık skapula, femur boynu mediali, pubik ramus, ulnanın proksimal 1/3'ü, radiusun distal 2/3'ü, kostalar, klavikula, metakarpaller, metatarsaller ve falankslarda görülürler (Abdelrazek et al. 2012). Kemik sintigrafisinde psödofraktür alanlarındas artmış tutulum saptanabilir ve radyografiden daha duyarlıdır (Abdelrazek et al. 2012). Pelvik bölgede görülen psödofraktürler ise mesane aktivitesi nedeniyle saptanamayabilir fakat görüntülemeye SPECT eklenmesi ile duyarlılık artırılabilir.

Paget Hastalığı

Yapısal olarak anormal aşırı kemik dokusu üretimi ile karakterize metabolik kemik hastalığıdır. Genellikle polistatik olmakla beraber monostatik olarak da görülebilir (Abdelrazek et al. 2012). Hastalık litik, osteoblastik ve geç inaktif faz olmak üzere birbirini takip eden üç evreden oluşur. Litik evrede osteoklastik aktivitenin baskın olduğu aşırı kemik yıkımı görülür. Ardından artmış vaskülarizasyon ve osteoblastik aktiviteye sekonder

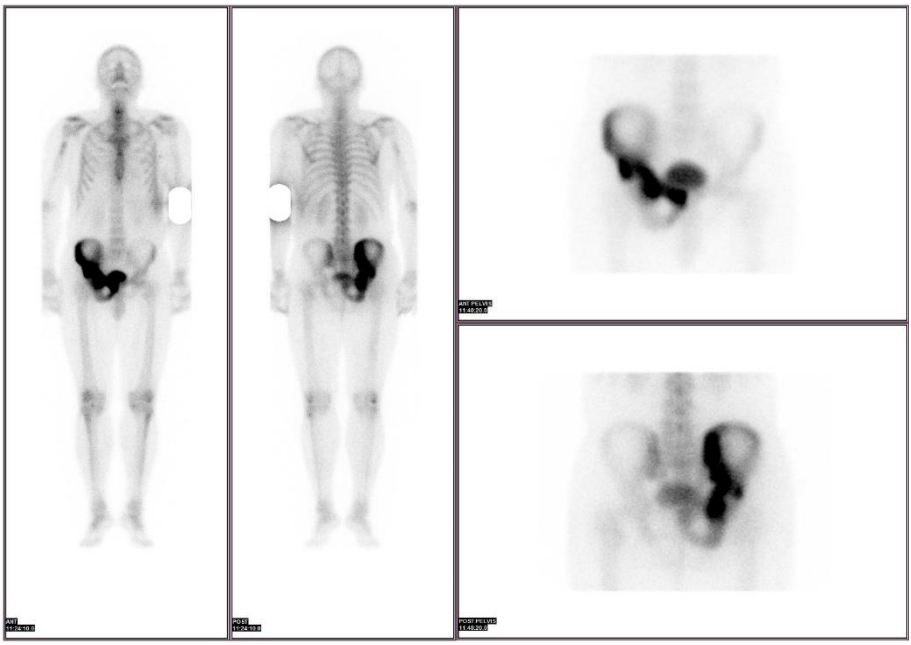
kolajenden zengin immatür bağ dokusunun birikimi izlenir. Ekspansif ve vaskülaritesi artmış bu doku nedeniyle fraktürlere ve deformitelere yatkınlık görülür. En sık pelvis kemikleri, vertebralar, femur, tibia ve kalvaryum kemikleri olmak üzere iskelet sistemindeki tüm kemiklerde izlenebilir (Abdelrazek et al. 2012) (Şekil 2).

Kemik sintigrafisinde genellikle etkilenen kemiğin büyük çoğunluğunu ya da tamamını kaplayan, artmış osteoblastik aktivite ve hipervasküleriteye sekonder yoğun artmış aktivite tutulumu izlenir (Abdelrazek et al. 2012). Hastalığın erken litik fazında görülebilen osteoporozis sirkumskriptada ise kalvaryumda periferik tarzda artmış tutulum paterni izlenir. Bunların yanısıra vertebralarda transvers ve spinöz proseslerde ters üçgen (miki fare işareti) görünümü, monostatik mandibula tutulumu (kara sakal işareti), pelvis, vertebra ve üst femoral tutulumda izlenen kısa pantolon görünümü izlenebilir (Abdelrazek et al. 2012).

Kemik sintigrafisi Paget hastalığında komplikasyonların saptanması ve tedaviye yanıtın değerlendirilmesi için de kullanılabilir. Kalsitonin veya bifosfonat tedavisi sonrasında diffüz artmış olarak izlenen tutulumlar, heterojen fokal tutulumlara dönüşebilir (Abdelrazek et al. 2012). Erken dönemde tedavi yanıtının değerlendirilmesinde idrar hidroksiprolin ve serum alkalen fosfataz düzeyleri kullanılırken monostatik ve erken polistatik hastalıkta yetersiz kalabilir (Abdelrazek et al. 2012; Cook, Gnanasegaran, and Chua 2010). Bu hastalarda tedavi sonrası sintigrafide hastalık bölgesinde azalmış tutulum görülebilir. Uzun dönem takipte ise biyokimyasal parametreler negatif olsa da sintigrafide artmış tutulum izlenmesi hastalığın yeniden aktivasyonunu saptamada avantaj sağlar (Cook, Gnanasegaran, and Chua 2010).

Paget hastalığında özellikle polistatik hastalığı olanlarda nadiren de olsa osteosarkoma malign transformasyon görülebilir. Bu durumda kemik sintigrafisinde genellikle hastalık bölgesi ile izointens tutulum görülürken, daha az sıklıkla hastalık bölgesi içerisinde fotopenik hipoaktif alan görülebilir.

Paget hastalığında dezorganize kemik dokusu nedeniyle oluşabilen patolojik fraktürler sintigrafide fokal odaklar olarak görülebilse de, yoğun artmış tutulum alanlarında maskelenebilir.



Şekil 2. Sağ Hemipelviste Yoğun Aktivite Tutulumu İzlenen Paget Hastası

Osteoporoz

Kemik korteksi ve trabeküllerinde incelmenin izlendiği, kemik kütlesinde azalma ile seyreden metabolik kemik hastalığıdır. Kemik sintigrafisinde iskelet sisteminde diffüz azalmış tutulum görülebilir (Abdelrazek et al. 2012; Cook, Gnanasegaran, and Chua 2010). Kemik yapının zayıflaması nedeniyle yetmezlik fraktürleri saptanabilirken, bunlar fokal artmış tutulumlar olarak görülebilir. Buna ek olarak fraktürün komplikasyonları olan osteomyelit ve non-union gibi komplikasyonların saptanmasında da kemik sintigrafisi kullanılabilir.

Travmatik/Sportif Yaralanmalar ve Çocuk İstismarı

Fraktür

Fraktürün 3-4 haftalık akut evresinde kemik sintigrafisi 3 fazında da fraktür çevresinde artmış aktivite tutulumu izlenirken, geç dönemde bu tutulum giderek azalır. Kemik sintigrafisinin en faydalı olduğu endikasyonlardan biri belirgin radyografik bulgusu olmayan, travmaya sekonder ya da travma olmadan meydana gelen, ağrı ile karakterize okült fraktürler olup duyarlılığı yaklaşık %98'dir. Özellikle kendini ifade edemeyen pediyatrik vakalarda izlenen büyüme plağı kırıklarını konvansiyonel radyografiyle saptamak oldukça zordur. Kemik sintigrafisinde karşılıklı

ekstremitelerin simetrik pozisyonlanmasına dikkat edilirse, kan havuzu fazındaki aktivite artışı ile fraktür saptanabilir.

Stres, Yetmezlik Fraktürleri, Shin Splints

Elastik direnci yetersiz kemikte normal strese bağlı yetmezlik fraktürü görülebilirken, normal kemikte şiddeti akut fraktür için yetersiz olan tekrarlayan streslerle stres fraktürü oluşabilir. Stres fraktürü tekrarlayan stres nedenli kemik yapım-yıkımının arttığı fokal alanlardır. Travmanın devam ettiği durumlarda fraktüre kadar ilerleyebilir (Rupani et al. 1985). Uzun mesafe koşucularında tibia ve fibulada görülebilir. Kemik sintigrafisi tanıda önemli rol oynar. İlk 4 haftalık akut evrede her üç fazda aktivite tutulumunda artış görülürken, geç dönemde kan akımı ve kan havuzu normale dönebilir. Shin splint kasların aşırı gerilmesiyle meydana gelen periostittir. En sık tibiada görülür. Stres fraktüründen farkı erken dönemde sintigrafinin ilk iki fazında aktivite tutulumu normaldir. Tedavileri farklı olduğundan stres fraktürlerinden ayrımı önemlidir.

Heterotopik Ossifikasyon

Heterotopik ossifikasyon (HO), kalça artroplastisi prosedürlerinin yaygın sayılabilecek bir komplikasyonudur. 2015 yılında yayınlanan bir meta-analize göre ortalama görülme sıklığı %30 düzeyindedir (Palestro 2014). Erken tespiti son derece önemli bir komplikasyondur çünkü kalça ekleminde hareket kısıtlılığına yol açabilir ve revizyon artroplastisi ihtiyacı doğabilir. Ağrı, şişlik ve kızarıklık gibi nonspesifik semptomlarla seyrettiğinden tanı koymak zor olabilir. Sintigrafi en sensitif tanı yöntemidir ve direkt grafi bulguları ortaya çıkmadan haftalar önce değişiklikleri tanımlayabilir (Gelderman et al. 2018; Lee et al. 2019). Sintigrafide birinci aya kadar her üç fazda giderek artan aktivite tutulumu izlenirken, 6-12. aya kadar bu tutulum azalır ve geç dönemde bu bölgede BT görüntülerinde kasta şişlik ve kalsifikasyon izlenir (Shehab, Elgazzar, and Collier 2002; Zagarella et al. 2013). Sintigrafi özellikle heterotopik ossifikasyonların matüritesinin belirlenmesinde ve cerrahi tedavinin planlanmasında önemli bir kılavuzdur (Łęgosz et al. 2019).

Avasküler Nekroz

Femur başı avasküler nekrozu (AVN) değerlendirilmesinde sintigrafinin duyarlılığı yüksek fakat özgüllüğü düşüktür (DeSmet et al. 2000). MRG yapılamadığı durumlarda kemik sintigrafisinin normal olması hastalığı ekarte ettirebilir. Özellikle kalça bölgesinde nekrotik alanı doğru saptamak için sintigrafik imajlara ek olarak SPECT görüntüleri alınmalıdır (Savelli et

al. 2001). Erken dönem AVN geç imajlarda hipoaktif alan olarak görülürken, geç dönemde aktivite artışı gözlenebilir. Çocuklarda femur başında görülen şekli Legg-Calve Perthes Hastalığıdır. Kemik sintigrafisinde femur başı anterolateralinde perfüzyon defektine bağlı fotopenik görünümdür.

Kompleks Bölgesel Ağrı Sendromu

Ekstremitede travmaya karşı orantısız duyusal, motor ve otonom yanıt ile karakterizedir. Bulgular değişmekle birlikte etkilenen ekstremitede ağrı, ödem ve kas kaybı görülebilir. Kemik sintigrafisi tanı ve tedaviye yanıtın değerlendirilmesinde kullanılırken yüksek duyarlılık ve özgüllüğe sahiptir (Fournier and Holder 1998; Zyluk and Birkenfeld 1999). Kemik sintigrafisinde bulgular hastalığın evresi ile değişmekle birlikte ilk 6 ayda klasik olarak her üç fazda artmış tutulum karakteristiktir. Geç dönemde kan akımı ve kan havuzu fazında normal ya da azalmış tutulum görülebilir.

Çocuk İstismarı

Fiziksel istismara uğrayan çocukların yarısından fazlasında iskelet sistemi yaralanmaları görülürken en sık kostalar, humerus ve femur etkilenir (Blangis et al. 2021). Çocuk istismarında tipik olarak görülen metafizyel fraktürler çoğunlukla 2 yaş altındaki çocukların şiddetli sarsılmasıyla ortaya çıkar ve kemik metafizi boyunca görülen mikro kırıklardan oluşur (Kleinman and Marks 1996). Her ne kadar iki yaş altındaki çocuklarda ilk tercih görüntüleme yöntemi direkt grafiler olsa da, fiziksel istismarda görülen tipik metafiz kırıkları ve kosta fraktürlerinin saptanmasında kemik sintigrafileri ile birlikte değerlendirilmesi gerekir.

Enfeksiyonlar ve Ağrılı Protez Gevşemesi

Osteomyelit

Çoğunlukla gram pozitif Staphylococcus aureus gibi bakterilerle oluşan kemiğin enfeksiyöz hastalığıdır. Her yaşta görülebilir fakat travma, diyabet, bası yarası ve yanıklar enfeksiyona zemin hazırlar. Kemik sintigrafisi özellikle SPECT ve CT kombinasyonu ile kullanılırsa direkt grafiye göre çok daha erken ve yüksek sensitivite ile tanı koyabilir (Handmaker and Leonards 1976; Nelson and Taylor 1980). Kemik sintigrafisi semptomların başlangıcından itibaren 2 gün içinde pozitifleşirken, direkt grafide bulguların ortaya çıkması iki haftayı bulabilir. Bununla birlikte kemik sintigrafisi tedaviye yanıt değerlendirme amacıyla da kullanılabilir. Klasik tutulum paterni olan her üç fazda da artmış tutulum ile geç fazda tutulum göstermeyen selülitten ayrılabilse de fraktür, artrit gibi birçok durum bulguları taklit edebilir.

Kemik sintigrafisinin spesifitesini artırmak için In-111 veya Tc-99m Heksametil Propilen Amin (HMPAO) ile işaretli lökosit sintigrafisi yapılabilir. Enfeksiyonun vazgeçilmez öğeleri olan nötrofillerin bölgedeki akümülasyonunu gösteren bu tetkikler ile birlikte Tc-99m işaretli sülfür kolloid ya da nanokolloid kullanılarak yapılacak kemik iliği sintigrafisinin normal yada azalmış tutulum göstermesi enfeksiyonun varlığını doğrulayacaktır (Palestro et al. 2006).

Septik Artrit

Septik artritler eklemde hızla harabiyet oluşturup acil tedavi gerektirdiğinden enfeksiyöz artritlerde septik veya aseptik ayrımı yapmak oldukça önemlidir (Seltzer et al. 2019). Nükleer tıp görüntülemenin, septik-aseptik artrit ayrımında rolü sınırlıdır, kesin tanı pozitif aspirat kültürü ile konmaktadır. Kemik sintigrafisi her iki durumda da üç fazda artmış tutulum gösterebilir.

Ağrılı Protez Gevşemesi

Septik-aseptik gevşeme ayrımını yapmak ağrılı protez gevşemesi durumunda tedavinin planlanması için hayati öneme sahiptir. Operasyon sonrası 3. ayda kemik sintigrafisinde kan akımı ve kan havuzu fazında izlenen artmış aktivite tutulumu normale dönse de protezin tipine bağlı olarak geç statik fazda tutulum 2 yıla kadar devam edebilir (Tam et al. 2014; Van den Wyngaert et al. 2018). Klasik olarak üç fazda da artmış tutulum görülen enfeksiyon durumunda kemik sintigrafisi aseptik gevşeme ile ayrımda yetersiz kalmaktadır. Osteomyelit ile benzer şekilde işaretli lökosit sintigrafisi ve kemik iliği sintigrafisinin kombine edilmesi ayırıcı tanıda oldukça yardımcı olur. İşaretli lökosit sintigrafisinde kemik sintigtafisi ile benzer şekilde artmış aktivite tutulumu görülürken, kemik iliği sintigrafisinde artmış tutulumun olmaması enfeksiyon açısından anlamlıdır (Glaudemans et al. 2013; Palestro et al. 2006; Seltzer et al. 2019).

SONUÇ

Sonuç olarak kemik sintigrafisi özellikle metastatik kemik hastalığı taraması, metabolik kemik hastalıkları tanı ve takibi, enfeksiyöz ve travmatik hastalıkların tanısı gibi durumlarda uzun yıllardır maliyet etkin şekilde tüm vücut görüntülemesine imkân vermektedir. Özellikle SPECT/BT gibi hibrit görüntüleme yöntemlerinin de kullanıma girmesiyle sensitivite ve spesifitesi artmış olan kemik sintigrafisi tek başına olduğu kadar BT, MRG gibi konvansiyonel görüntüleme yöntemleriyle kombine edilerek de kullanılmaya devam edecektir.

KAYNAKLAR

Abdelrazek, S., P. Szumowski, F. Rogowski, A. Kociura-Sawicka, M. Mojsak, and M. Szorc. 2012. 'Bone scan in metabolic bone diseases. Review', Nucl Med Rev Cent East Eur, 15: 124-31.

Blangis, F., M. Taylor, C. Adamsbaum, A. Devillers, C. Gras-Le Guen, E. Launay, P. M. Bossuyt, J. F. Cohen, and M. Chalumeau. 2021. 'Add-on bone scintigraphy after negative radiological skeletal survey for the diagnosis of skeletal injury in children suspected of physical abuse: a systematic review and meta-analysis', Arch Dis Child, 106: 361-66.

Brenner, Arnold I., June Koshy, Jose Morey, Cheryl Lin, and Jason DiPoce. 2012. 'The bone scan', Seminars in nuclear medicine, 42: 11-26.

Campbell, K. M., D. S. Shulman, H. E. Grier, and S. G. DuBois. 2021. 'Role of bone marrow biopsy for staging new patients with Ewing sarcoma: A systematic review', Pediatr Blood Cancer, 68: e28807.

Cook, G. J., G. Gnanasegaran, and S. Chua. 2010. 'Miscellaneous indications in bone scintigraphy: metabolic bone diseases and malignant bone tumors', Seminars in nuclear medicine, 40: 52-61.

Davila, D., A. Antoniou, and M. A. Chaudhry. 2015. 'Evaluation of osseous metastasis in bone scintigraphy', Seminars in nuclear medicine, 45: 3-15.

DeSmet, A. A., M. K. Dalinka, N. Alazraki, T. H. Berquist, R. H. Daffner, G. Y. el-Khoury, T. G. Goergen, T. E. Keats, B. J. Manaster, A. Newberg, H. Pavlov, R. H. Haralson, 3rd, J. B. McCabe, and D. Sartoris. 2000. 'Diagnostic imaging of avascular necrosis of the hip. American College of Radiology. ACR Appropriateness Criteria', Radiology, 215 Suppl: 247-54.

Fournier, R. S., and L. E. Holder. 1998. 'Reflex sympathetic dystrophy: diagnostic controversies', Seminars in nuclear medicine, 28: 116-23.

Gedik, G. K., O. Ata, P. Karabagli, and O. Sari. 2014. 'Differential diagnosis between secondary and tertiary hyperparathyroidism in a case of a giant-cell and brown tumor containing mass. Findings by (99m)Tc-MDP, (18)F-FDG PET/CT and (99m)Tc-MIBI scans', Hell J Nucl Med, 17: 214-7.

Gelderman, S. J., P. C. Jutte, R. Boellaard, J. J. W. Ploegmakers, D. Vállez García, G. A. Kampinga, Awjm Glaudemans, and M. Wouthuyzen-Bakker. 2018. '(18)F-FDG-PET uptake in non-infected total hip prostheses', Acta Orthop, 89: 634-39.

Glaudemans, A. W., F. Galli, M. Pacilio, and A. Signore. 2013. 'Leukocyte and bacteria imaging in prosthetic joint infection', Eur Cell Mater, 25: 61-77.

Handmaker, H., and R. Leonards. 1976. 'The bone scan in inflammatory osseous disease', Seminars in nuclear medicine, 6: 95-105.

Isaac, A., D. Dalili, D. Dalili, and M. A. Weber. 2020. 'State-of-the-art imaging for diagnosis of metastatic bone disease', Radiologe, 60: 1-16.

Kleinman, P. K., and S. C. Marks, Jr. 1996. 'A regional approach to classic metaphyseal lesions in abused infants: the distal tibia', AJR Am J Roentgenol, 166: 1207-12.

Kuwahara, K., S. Izawa, H. Murabe, N. Murakami, T. Yokota, Y. Wani, K. Notohara, C. Tsukayama, T. Ishimori, and Y. Watanabe. 2007. 'Increased 18F-fluorodeoxyglucose uptake in a brown tumor in a patient with primary hyperparathyroidism', J Clin Endocrinol Metab, 92: 2408-9.

Lee, J. W., S. N. Yu, I. D. Yoo, M. H. Jeon, C. H. Hong, J. J. Shim, S. H. Chang, and S. M. Lee. 2019. 'Clinical application of dual-phase F-18 sodium-fluoride bone PET/CT for diagnosing surgical site infection following orthopedic surgery', Medicine (Baltimore), 98: e14770.

Łęgosz, P., M. Otworowski, A. Sibilska, K. Starszak, D. Kotrych, A. Kwapisz, and M. Synder. 2019. 'Heterotopic Ossification: A Challenging Complication of Total Hip Arthroplasty: Risk Factors, Diagnosis, Prophylaxis, and Treatment', Biomed Res Int, 2019: 3860142.

Malluche, H. H., and M. C. Monier-Faugere. 1992. 'Risk of adynamic bone disease in dialyzed patients', Kidney Int Suppl, 38: S62-7.

Nelson, Howard T., and Andrew Taylor. 1980. 'Bone scanning in the diagnosis of acute osteomyelitis', European Journal of Nuclear Medicine, 5: 267-69.

Palestro, C. J. 2014. 'Nuclear medicine and the failed joint replacement: Past, present, and future', World J Radiol, 6: 446-58.

Palestro, C. J., C. Love, G. G. Tronco, M. B. Tomas, and J. N. Rini. 2006. 'Combined labeled leukocyte and technetium 99m sulfur colloid bone marrow imaging for diagnosing musculoskeletal infection', Radiographics, 26: 859-70.

Papathanassiou, Dimitri, Claire Bruna-Muraille, Christelle Jouannaud, Laurence Gagneux-Lemoussu, Jean-Paul Eschard, and Jean-Claude Liehn. 2009. 'Single-photon emission computed tomography combined with computed tomography (SPECT/CT) in bone diseases', Joint Bone Spine, 76: 474-80.

Qu, N., W. Yao, X. Cui, and H. Zhang. 2015. 'Malignant transformation in monostotic fibrous dysplasia: clinical features, imaging features, outcomes in 10 patients, and review', Medicine (Baltimore), 94: e369.

Rupani, H. D., L. E. Holder, D. A. Espinola, and S. I. Engin. 1985. 'Three-phase radionuclide bone imaging in sports medicine', Radiology, 156: 187-96.

Savelli, G., L. Maffioli, M. Maccauro, E. De Deckere, and E. Bombardieri. 2001. 'Bone scintigraphy and the added value of SPECT (single photon emission tomography) in detecting skeletal lesions', Q J Nucl Med, 45: 27-37.

Seltzer, A., R. Xiao, M. Fernandez, and R. Hasija. 2019. 'Role of nuclear medicine imaging in evaluation of orthopedic infections, current concepts', J Clin Orthop Trauma, 10: 721-32.

Shehab, D., A. H. Elgazzar, and B. D. Collier. 2002. 'Heterotopic ossification', J Nucl Med, 43: 346-53.

Tam, H. H., B. Bhaludin, F. Rahman, A. Weller, V. Ejindu, and A. Parthipun. 2014. 'SPECT-CT in total hip arthroplasty', Clin Radiol, 69: 82-95.

Treglia, G., M. Salsano, A. Stefanelli, M. V. Mattoli, A. Giordano, and L. Bonomo. 2012. 'Diagnostic accuracy of ^{18}F-FDG-PET and PET/CT in patients with Ewing sarcoma family tumours: a systematic review and a meta-analysis', Skeletal Radiol, 41: 249-56.

Turpin, A., E. Girard, C. Baillet, D. Pasquier, J. Olivier, A. Villers, P. Puech, and N. Penel. 2020. 'Imaging for Metastasis in Prostate Cancer: A Review of the Literature', Front Oncol, 10: 55.

Van den Wyngaert, T., F. Paycha, K. Strobel, W. U. Kampen, T. Kuwert, W. van der Bruggen, and G. Gnanasegaran. 2018. 'SPECT/CT in Postoperative Painful Hip Arthroplasty', Seminars in nuclear medicine, 48: 425-38.

von Mehren, M., J. M. Kane, M. Agulnik, M. M. et al. 2022. 'Soft Tissue Sarcoma, Version 2.2022, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology', J Natl Compr Canc Netw, 20: 815-33.

Zagarella, A., E. Impellizzeri, R. Maiolino, R. Attolini, and M. C. Castoldi. 2013. 'Pelvic heterotopic ossification: when CT comes to the aid of MR imaging', Insights Imaging, 4: 595-603.

Zyluk, A., and B. Birkenfeld. 1999. 'Quantitative evaluation of three-phase bone scintigraphy before and after the treatment of post-traumatic reflex sympathetic dystrophy', Nucl Med Commun, 20: 327-33.

KRİTİK ÇOCUK HASTALARDA YATAK BAŞI ULTRASONOGRAFİ KULLANIMI

Cengizhan KILIÇASLAN

- Kurum Bilgisi: Aksaray Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Aksaray/TÜRKİYE
- ORCID: 0000-0002-6093-7132
- Mail: dr_cengizhan@hotmail.com

GİRİŞ

Bakım noktası ultrasonografisi (Point of care ultrasound; POCUS), çeşitli hızlı klinik değerlendirmeler veya çok sayıda akut bakım prosedürü için yatak başında kılavuz olarak birçok tıbbi uzmanlık dalı tarafından kullanılan bir görüntüleme yöntemidir. Sonografik taramanın güvenli, hedefe yönelik, hızlı, nispeten ucuz, tekrarlanabilir olması ve gerçek zamanlı değerlendirmeye olanak sağlaması önemli avantajlarıdır (Volpicelli ve ark., 2002). Birçok klinik durumda etkinliği gösterilen POCUS ile günümüzde neredeyse tüm organ sistemleri değerlendirilebilir hale gelmiştir (Kalagara ve ark., 2022). POCUS kullanımı pediatrinin tüm alanlarında hızla yaygınlaşmakta, tanı ve yönetimde giderek daha önemli bir araç haline gelmektedir. Stabil olmayan veya kritik durumdaki bir çocuğun bakımında klinisyen, klinik bozulmanın etiyolojisini hızla teşhis etmeli, venöz ve/veya arteriyel erişim sağlamalı, tedavileri başlatmalı ve fizyolojik yanıtı değerlendirmelidir (Kozyak, Yuerek & Conlon, 2023). Burada, bu değerli teknolojinin kritik çocuk hastalarda akut bakım ortamındaki en yaygın, kanıta dayalı tanısal ve prosedürel uygulamalarından bazıları gözden geçirilecektir.

Havayolu Ultrasonografisi

Havayolu uygulamalarında ultrason kullanımı bir çok endikasyon ile klinik pratikte kullanılmaktadır (Kristensen, 2011; Singh ve ark., 2015). Bu bölümde en sık başvurulan klinik uygulamalara değinilecektir.

Zor havayolu algoritmalarının en son basamağında krikotrotomi bulunmaktadır. Havayolu yönetiminde çok önemli rol oynamakla birlikte kritotroid memranın lokalizasyonunun belirlenmesi özellikle çocuk hastalarda zordur. Zor entübasyon gelişebileği veya acil cerrahi havayolu açılması gerekebileceği öngörülen hastalarda krikotroid membranın işlem öncesinde lokalizasyonu ve işaretlenmesi hem zaman kaybedilmemesini hem de işlem başarısının arttırılmasına neden olabilecektir (Kilicaslan ve ark., 2015).

Trakeanın, yüzeyel referans noktalarının palpasyon güçlüğü mevcut olan çocuk hastalarda lokalize edilmesi güçtür. Ultrasonografi, trakeostomi ve perkütan dilatasyonel trakeostomi işlemleri sırasında trakeanın lokalize edilmesine, optimum kartilaj aralığının ve kanül boyutunun saptanmasına, geniş venlerin bulunabileceği cilt–trakea arasındaki dokunun izlenmesi ile kanama kontrolüne olanak verir (Kilicaslan, Guran &Karaca, 2015; Nicholls, 2018).

Çocuklarda subglottik bölge çapının belirlenmesinde ultrasonografinin, halen altın standart görüntüleme metodu olarak kullanılmakta olan MR ölçümleriyle uyumlu olduğu gösterilmiştir. Ek olarak havayolu uygulamalarını zorlaştırabilecek papillom, kist, hemanjiom veya malign lezyonlar gibi kitleler de USG ile görüntülenebilir (Kristensen, 2011; Kilicaslan, & Alanoglu, 2018).

Endotrakeal tüpün trakeada veya özefagusta seyri direkt olarak boyun ön yüzünden (tiroid kartilaj veya suprasternal çentik seviyesinden) yapılan gerçek zamanlı tarama ile ve indirekt olarak plevra veya diyafram seviyesinden havalanmanın tespiti ile doğrulanabilir. Üçgen şeklinde görünen glottis açıklığı trakeal entübasyon sonrasında genişleyerek daha büyük ve yuvarlak olarak görülür. Tüp eğer yanlışlıkla özefagusa girmişse; özefagusun büyür, özefagus lümeni içerisinde trakea görüntüsüne benzer hava artefaktları saptanır. Trakeanın yanında tüpün özefagus içinde görüntülendiği bu görüntü "çift trakea" işareti olarak adlandırılır (Kristensen, 2011; Kılıçaslan ve ark., 2019).

Akciğer Ultrasonografisi

Günümüzde fizik muayeneden ve göğüs radyografisinden daha yüksek duyarlılık ve özgüllüğe sahip olduğu gösterilen ultrason yeni yüzyılın steteskopu olarak kabul edilmektedir. USG kullanımının güvenilirliği ve etkinliği pnömotoraks, plevral efüzyon, pulmoner ödem, ARDS, gibi birçok akciğer patolojisinin tanı ve takibinde kanıtlanmıştır (Kılıçaslan ve ark., 2019; Lichtenstein, 2014; Lichtenstein, 2017; Volpicelli, 2013).

Torasik görüntü penceresini oluşturan temel yapılar ciltten itibaren subkütan doku, kostaların posterior gölgelenmeleri ve plevra olarak sıralanmaktadır. Kostaların yüzeyinden yaklaşık 0.5-1 cm derinliğinde görüntülenen hiperekoik plevra en önemli anatomik yapıyı oluşturur. Solunum ile visseral plevra, parietal plevra üzerinde serbestçe hareket eder. Bu hareket "akciğer kayması" (lung sliding)" olarak adlandırılır. Bu görüntü M-modda incelendiğinde deniz kenarı görünümü ortaya çıkar. Akciğer kaymasının olmaması çoğu zaman patolojiktir. Pnömotoraks veya herhangi bir nedenle havalanmayan, hareketsiz akciğer, apne, özefagus entübasyonu gibi durumlarda akciğer kayması görüntülenemez. Visseral plevranın altındaki hava, USG dalgalarının penetrasyonuna akustik bir bariyer görevi görür. Bu nedenle sağlıklı hastalarda plevral yüzey kolaylıkla görüntülenebilirken, altındaki akciğer görüntülenemez. Diğer yandan akut akciğer hastalıklarının tamamına yakını plevraya temas eder.

Normal havalanan akciğer dokusunda gözlenen A çizgileri, plevral çizginin yatay yerleşimli yankılanma (reverberasyon) artefaktlarıdır. Akciğer patolojileri; interstisyel, alveoler ve plevral sendrom olmak üzere 3 büyük grupta toplanabilir. Eğer interlobüler septa herhangi bir nedenle hidrostatik veya inflamatuar sıvı infiltrasyonu nedeniyle genişler ise, USG dalgaları geri dönmez ve dalgalar yayılır. Bu durumda B çizgileri olarak adlandırılan artefaktlar oluşur. B çizgileri kuyruklu yıldız artefaktıdırlar, plevradan başlayarak lazer benzeri, ışınsal düzlemde yayılırlar. Multipl B çizgileri ise longitudinal taramada iki kosta arasında üç veya daha fazla B çizgisinin varlığı olarak tanımlanır. Akciğer intertisyel sendromunun sonografik bulgusudur, Kardiyojenik ve non-kardiyojenik pulmoner ödemde ve kronik diffüz parenkimal akciğer hastalığında (pulmoner fibrozis) diffüz B çizgisi paterni bulunur (Kılıçaslan ve ark., 2019; Lichtenstein, 2014; Lichtenstein, 2017; Volpicelli, 2013).

Pnömotoraks, visseral ve paryetal plevra arasında hava hapsi sonucu oluşur. PTX varlığında akciğer kayma işareti görülmez, A çizgileri görülebilir ancak B çizgileri görülmez. Akciğer noktası ise hareketsiz plevranın, normal solunum paterninde gözlemlenen akciğer kayması ile değiştiği noktaya denir ve pnömotoraks için %100 spesifiteye sahiptir (Lichtenstein, 1995).

Diyafragma Değerlendirmesi

Kritik çocuk hastalarda diyafragma hareketi ve kalınlaşmanın görüntülenmesi ile paralizi, atrofi veya paradoksal hareketin teşhis edilebilir. Çocuklarda, diyafragmatik ekskürsiyonun ölçümü ≤ 4 mm ise veya hemidiyafragma ekskürsiyonunda > %50 fark varsa diyafragma parezisi düşünülmelidir (Abdel Rahman, Saber & El-Maghraby, 2020).

Kardiyovasküler ve Hemodinamik Uygulamalar

Ekokardioyografi (EKO), myokardial kasılma, kalp boşluklar, major damarsal yapılar, sistolik ve diyastolik fonksiyon, intravasküler volüm durumu, kapak anomalileri ve perikardiyal sıvının tespitini sağlayan nonivaziv bir yöntemdir (Conlon ve ark., 2019). Kardiyolog olmayan klinisyenlerin de EKO'yu güvenli ve etkili kullanıyor olması son yıllarda popüleritesini artırmıştır. Kritik hastada klinik, radyolojik ve biyokimyasal parametrelerinin yanında tedavinin yönlendirilmesinde ve hızlı karar verilmesinde yardımcı olabilir ancak en önemli kısıtlılığı kullanıcı bağımlı olmasıdır.

Pediatride kardiyak ultrasonografi, büyük ölçüde konjenital kalp hastalığının (KKH) anatomik karmaşıklığı nedeniyle uzun süredir kardiyologların görev alanı olmuştur. Bununla birlikte, KKH hastalarında görüntüleme özel bir uzmanlık gerektirse de, yoğun bakım ünitelerine ve acil servislere başvuran çocukların çoğunun kalbi yapısal olarak normal değildir. Bu tür hastalarda POCUS, pediatrik yoğun bakım hekimlerinin, neonatologların kardiyak fonksiyonu, perikardiyal sıvı varlığını ve intravasküler hacim durumunu değerlendirme becerisini artırır. Kullanımı artık çok sayıda dernek tarafından desteklenmektedir (Sigh ve ark., 2020).

Şok Değerlendirmesi

Gelişmekte olan şok endişesi olan kritik durumdaki çocuklarda, diğer fizyolojik verilerle entegre edildiğinde, USG ile geliştirilmiş hemodinamik değerlendirme kardiyojenik, hipovolemik, obstrüktif ve distribütif şok arasında hızlı bir şekilde ayrım yapılmasına, tedavinin hastanın ihtiyaçlarına göre uyarlanmasına ve müdahaleye verilen yanıtın değerlendirilmesine yardımcı olabilir (Davis ve ark., 2017). Pediatrik yoğun bakım ultrasonografisinde yapılan bir çalışmada, POCUS eğitim modülünün ardından, yoğun bakım uzmanlarının sol ventrikül (LV) disfonksiyonunu ve perikardiyal efüzyonları hızlı ve doğru bir şekilde tanımlayabildikleri bulunmuştur (Spurney, 2002).

Hedefe yönelik kardiyak ve pulmoner ultrasonografi kardiyak arrestte tamponad, pulmoner emboli, hipovolemi veya tansiyon pnömotoraks gibi geri döndürülebilir nedenlerin tanımlanmasında mevcut kılavuzlar tarafından önerilmektedir (Link ve ark., 2015). Bununla birlikte, POCUS önemli bilgiler sağlayabilirken, kardiyopulmoner resüsitasyon (CPR) sırasında kullanımı kompresyonlar arasında daha uzun süren duraklamalara neden olmamalıdır.

Hacim Durumu ve Sıvı Yanıtının Değerlendirilmesi

Kritik bakımda intravasküler hacim durumunun sonografik değerlendirmesi vena kava inferior (VKİ) çapındaki solunumsal değişiklikler (kollapsibilitesi)ve aortik çıkış hızı varyasyonu ile değerlendirilebilir .Bir çok faktörden (triküspit yetersizliği, perikardiyal sıvı, varlığı yüksek intratorasik basınç ve artan solunum çabası) etkilense de, genel olarak spontan soluyan çocuklarda VKİ kollapsibilitesinin >%50 ve mekanik olarak ventile edilen çocuklarda ise >%20-25 olmasının sıvı duyarlılığı öngördüğünü ileri sürülmektedir (Yildizdas & Aslan, 2020).

Ultrason Kılavuzluğunda Vasküler Girişim

Ultrasonografinin çocuklarda periferik/santral venöz ve arteriyel erişimin yerleştirilmesinde başarıyı artırdığı gösterildiğinden, artık vasküler erişim prosedürleri için POCUS rehberliğini önerilmektedir (de Souza ve ark., 2018). Ancak yine de geleneksel yöntemde vurgulanan anatomik işaretlere ve güvenlik önlemlerine dikkat edilmesi, vasküler erişim prosedürlerinin başarısı açısından önemini korumaktadır.

Abdominal Uygulamalar

Travmada sonografi ile odaklanmış değerlendirme (FAST: focused assessment with sonography in trauma) yönteminin pediatrik hastalarda abdominal serbest sıvıyı tanımlamak için yüksek bir özgüllüğe (>%90) sahip olduğu ve hemodinamik olarak stabil olmayan çocuklarda zamana bağlı hayat kurtarıcı müdahalelerin başarısında etkisi olabileceği gösterilmiştir (Holmes, ve ark., 2017). Ultrasonografi ayrıca abdominal drenaj prosedürlerinin güvenliğini de artırabilir. Diğer yandan karaciğer veya dalak hasarının derecelendirilmesi gibi ayrıntılı değerlendirmeler tipik olarak radyoloji dışı klinisyenler tarafından gerçekleştirilen POCUS'un kapsamı dışında kabul edilir.

İskemik bağırsak hastalığının tanısı, özellikle neonatal nekrotizan enterokolit (NEK), pediatri uzmanları için genellikle zorlayıcıdır ve yüksek mortalite oranı taşır. Ultrasonografik değerlendirme ile pnömatozis, portal venöz gaz, hiperemik/kalınlaşmış/aperistaltik bağırsak gibi anormallikler daha erken tespit edilebilir ve NEK şiddetini ve sonuçlarını tahmin etmek için kullanılabilir (Nixon ve ark., 2018). Diğer yandan ultrasonografinin uygulama zorlukları, kullanıcı bağımlı olması kısıtlayıcı faktörleridir. Klinik bulgular ile birleştirilen basit bir böbrek/mesane değerlendirmesi, idrar miktarı, üriner kataterin yeri, hidronefroz olup olmadığı gibi önemli bilgileri ortaya çıkarabilir (Kim, 2019).

SONUÇ

POCUS girişimsel olmaması, kolay ulaşılabilmesi, kolay taşınması, hızlı sonuç vermesi, istenildiği kadar tekrarlanabilmesi, radyasyona neden olmaması ile diğer görüntüleme yöntemlerine göre birçok avantaja sahiptir. Disiplinler arasında giderek artan oranda kullanılan ultrason teknolojisi kritik çocuk hastaların akut bakımında klinisyene hem bir tanı aracı hem de girişimsel işlem performansını kolaylaştırmakta yardımcı olma potansiyeline

sahiptir. Ancak kullanıcı bağımlı olması, eğitim ve sertifikasyon ile ilgili sorunlar kısıtlayıcı faktörleridir.

KAYNAKLAR

Abdel Rahman DA, Saber S, El-Maghraby A. Diaphragm and lung ultrasound indices in prediction of outcome of weaning from mechanical ventilation in pediatric intensive care unit. Indian J Pediatr. 2020;87:413–20.

Conlon TW, Nishisaki A, Singh Y, Bhombal S , De Luca D , Kessler, D et al. Moving beyond the stethoscope: diagnostic point-of-care ultrasound in pediatric practice. Pediatrics.2019;144:4.

Davis AL, Carcillo JA, Aneja RK, et al. The American College of critical care medicine clinical practice parameters for hemodynamic support of pediatric and neonatal septic shock: executive summary. Pediatr Crit Care Med. 2017;18:884–90.

de Souza TH, Brandao MB, Santos TM, Pereira RM, Nogueira RJN. Ultrasound guidance for internal jugular vein cannulation in PICU: a randomised controlled trial. Arch Dis Child. 2018;103:952–6.

Holmes JF, Kelley KM, Wootton-Gorges SL, et al. Effect of abdominal ultrasound on clinical care, outcomes, and resource use among children with blunt torso trauma: a randomized clinical trial. JAMA. 2017;317:2290–6.

Kalagara H, Coker B, Gerstein NS, et al. "Point-of-care ultrasound (POCUS) for the cardiothoracic anesthesiologist." Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia 36.4 (2022): 1132-1147.

Kilicaslan, A, Topal, A, Erol A, Gök F. Ultrasonographic assessment of the airway anatomy and clinical use. Selçuk Tıp Derg. 2015; 31: 88-94.

Kilicaslan, A, Alanoglu Z. Havayolu Ultrasonografisi. Klinik Anestezide Ultrasonografi, Kurtipek Ö, Alkış N, Işık B, Alanoğlu Z, Ed. Akademisyen Kitabevi, ss.17-30,2018.

Kılıçaslan A,Gök F,Bilgili B,Cinel.Yoğun Bakım Uygulamalarında Ultrasonografi. Güneş Tıp Kitabevleri,Ankara, ss.13-32,2019

Kilicaslan C, Guran E, Karaca O. The accurate identification of the percutaneous tracheostomy insertion site using digital palpation in children. Ulus Travma Acil Cerrahi Derg 2023;29:1075-1080.

Kim JH. Role of Abdominal US in diagnosis of NEC. Clin Perinatol. 2019;46:119–27.

Kozyak BW, Yuerek M, Conlon TW. Contemporary use of ultrasonography in acute care pediatrics. Indian Journal of Pediatrics.2023:90(5); 459-469.

Kristensen MS. Ultrasonography in the management of the airway. Acta Anaesth Scand 2011; 55: 1155-73

Lichtenstein DA, Menu Y. A bedside ultrasound sign ruling out pneumothorax in the critically ill. Lung sliding.Chest. 1995; 108(5): 1345-8.

Lichtenstein DA. Lung ultrasound in the critically ill. Ann Intensive Care 2014; 4:1.

Lichtenstein D. Novel approaches to ultrasonography of the lung and pleural space: where are now?Breathe (Sheff) 2017; 13: 100-11.

Link MS, Berkow LC, Kudenchuk PJ, et al. Part 7: Adult advanced cardiovascular life support: 2015 american heart association guidelines update for cardiopulmonary resuscitation and emergency cardiovascular care. Circulation. 2015;132(18 Suppl 2):S444–64.

Nicholls SE, Sweeney TW, Ferre RM, Strout TD. Bedside sonography by emergency physicians for the rapid identification of landmarks relevant to cricothyrotomy. Am J Emerg Med 2008; 26: 852-9.

Nixon G, Blattner K, Muirhead J, Kerse N. Rural point-of-care ultrasound of the kidney and bladder: quality and effect on patient management. J Prim Health Care. 2018;10:324–30.

Singh M, Chin KJ, Chan VW, Wong DT, Prasad GA, Yu E. Use of sonography for airway assessment: an observational study. J Ultrasound Med 2010; 29: 79-85.

Singh Y, Tissot C, Fraga MV, et al. International evidence-based guidelines on Point of Care Ultrasound (POCUS) for critically ill neonates and children issued by the POCUS Working Group of the European Society of Paediatric and Neonatal Intensive Care (ESPNIC). Crit Care. 2020; 24:65.

Spurney CF, Sable CA, Berger JT, Martin GR. Use of a hand-carried ultrasound device by critical care physicians for the diagnosis of pericardial effusions, decreased cardiac function, and left ventricular enlargement in pediatric patients. J Am Soc Echocardiogr. 2005;18:313–9.

Volpicelli, G, Elbarbary M, Blaivas M, Lichtenstein DA, Mathis G, Kirkpatrick et al.International evidence-based recommendations for point-of-care lung ultrasound. Intensive care medicine 2002; 38(4): 577-91.

Volpicelli G. Lung sonography. J Ultrasound Med 2013;32:165-171.

Yildizdas D, Aslan N. Ultrasonographic inferior vena cava collapsibility and distensibility indices for detecting the volume status of critically ill pediatric patients. J Ultrason. 2020;20:e205–9.

1.TRİMESTERDE FETAL ANATOMİNİN SONOGRAFİK İNCELENMESİ VE FETAL ANÖPLOİDİ BULGULARI

Yağmur SOYKAN

- Kurum Bilgisi: Gaziantep Cengiz Gökçek Kadın Doğum ve Çocuk Hastalıkları Hastanesi, Gaziantep /TÜRKİYE
- ORCID: 0000-0003-1053-1115
- Mail: dr.soykan@hotmail.com

İbrahim TAŞKUM

- Kurum Bilgisi: Gaziantep Cengiz Gökçek Kadın Doğum ve Çocuk Hastalıkları Hastanesi, Gaziantep /TÜRKİYE
- ORCID: 0000-0001-5260-2087
- Mail: ibrahimtaskum@gmail.com

1.Trimesterde Fetal Anatominin Sonografik İncelenmesi

Birinci trimesterde yapılan ultrasonun amacı, uterus ve adnekslerin gestasyonel kese varlığı için değerlendirilmesi, implantasyon yerinin belirlenmesi, embriyoların sayısı ve viabilitesi, gebelik haftasının belirlenmesi fetüs gelişimi ve yapısal anomalilerin görüntülenmesini ve olası myom, ovarian kist/kitlenin saptanmasını içerir.

Anöploidi taraması için en uygun hafta 11 ile 13 hafta 6 gün arasındaki zaman dilimidir. İkinci trimester tarama testleri, ilk trimester tarama testi için geç kalmış hastalara önerilmelidir ancak pek çok anomalinin saptanmasında ilk trimester sonografisi, ikinci trimester ultrasonografinin yerini alamayacağı göz ardı edilmemelidir.

Birinci trimesterde, 3 boyutlu ve 4 boyutlu ultrasonografi çözünürlüğü daha düşük olduğundan 2 boyutlu ultrasonografi ile değerlendirme yeterli görünmektedir. Ölçümler yapılırken fetüsün maruz kaldığı süre olabildiğince kısa tutulmalıdır. ALARA (As Low As Reasonably Achievable [Elde edilebilir yeterli görüntü için minimum düzey]) prensibine özen gösterilmelidir.

Kafatası, Beyin, Omurga

Kafatası ve beyin hem midsagittal hem de transvers kesitte değerlendirilmelidir.



Resim 1. Ossifikasyonunu tamamlamış kafatası kemik yapıları

Kranyumun primer ossifikasyonu 11. haftada başlar 14. haftada sonlanır. Kafadaki kemikleşmenin 11.hafta tamamlandığı zaman

görünmektedir (Resim 1). Kafatasının normal kalsifikasyonda olması, distorsiyon yokluğu, beyin iki yarısının simetrik olup olmadığı, koroid pleksusların normal görünümde ve büyüklükte olup olmadığı (kelebek görüntüsü) değerlendirilmelidir. Kafatası kemik yapılarda herhangi bir kusur olmamalıdır.

Falks serebri ve koroid pleksus 10. haftada görülebilir. 11-13+6 haftada koroid pleksusla dolu iki lateral ventrikül izlenmelidir (Resim 2).



Resim 2. Oklarla gösterilen koroid pleksuslar ve orta hatta yer alan falks cerebri (FC)

Serebral hemisferler falks ile bölünmüştür, birbirine simetriktir. Posterior fossa; sisterna magna, beyin sapı ve 4. ventrikülün görüntülenmesi gerekir.

Omurga ve üzerini örten deri sagittal ve aksiyel kesitte distorsiyon varlığı açısından değerlendirilmelidir.

Yine bu dönemde yüz profilinde yer alan mandibula, burun ve burun kemiğinin varlığı, ağız ile dudakların bütünlüğüne bakılmalıdır (Fong ve ark., 2004).

Nöral Tüp Defektleri

Nöral tüp defektleri, nöral tüpün belirli bir bölümünün gebeliğin beşinci ve altıncı haftalarında normal şekilde kapanmaması durumunda gelişen nispeten yaygın konjenital anomalilerdir. Ortaya çıkan kusur omurları, omuriliği, kafatasını ve/veya beyni kapsayabilir. NTD'ler açık veya kapalı

olabilir. Açık NTD'ler (protrüze olan kısım yalnızca bir zarla kapatılır veya nadiren hiçbir şey kapatılmaz) NTD'lerin yüzde 80'ini oluşturur; en yaygın olanları miyelomeningosel ve anensefalidir. Omurganın açık NTD'leri serebral ventrikülomegali ile ilişkilendirilebilir. Transvajinal ultrason kullanılarak 11 ila 14. gebelik haftalarında yapılan sonografik muayenelerde genellikle anensefali için %90'dan fazla ve ensefalosel için %80'den fazla tespit oranları bildirilmiştir, ancak spina bifida için daha düşük oranlar (%44) bildirilmiştir. Yüksek riskli bir popülasyonda ikinci üç aylık ultrason muayenesine ilişkin bir inceleme, spina bifidanın %92-95 oranında ve anensefali tespitinin ise yüzde 100 olduğunu bildirilmiştir (Cameron ve ark., 2009) Bundan dolayı ilk trimester muayenesi normal olsa dahi ikinci trimester ultrason muayenesinin mutlaka yapılması gerekir.

Açık Spina Bfida (Miyelomeningosel)

Spina bfida (ayrıca spinal disrafizm olarak da adlandırılır), omurga içeriğinin omurgadaki kemik defektinden dışarıya doğru protrüze olması anlamına gelir. Yaklaşık yüzde 80'i omurganın lomber, torakolomber veya lumbosakral bölgelerinde, geri kalanı ise servikal ve sakral bölgelerde meydana gelir (Welch ve ark., 1987). Spina bifida, kemik omurgasındaki düzensizliklerin veya fetal sırtın arka konturundaki bir şişkinliğin fark edilmesiyle 11 ila 14 hafta arasında tespit edilebilir (Baxi ve ark.,1990; Braithwaite ve ark., 1996). İlk trimesterde tanıyı koymak veya şüpheli bir tanıyı doğrulamak için ikinci trimester ultrason taraması endikedir. Muz ve limon işaretleri genellikle ilk trimesterde yoktur veya hafiftir (Braithwaite ve ark., 1996, Sebire ve ark., 1997). Mikrosefali, korpus kallosumun agenezisi, skolyoz, kalça deformiteleri, kromozom anomalileri (özellikle trizomi 13 veya 18) eşlik edebilir.

Akrania, Anensefali

Ossifiye kranial yapının yokluğu akrania olarak adlandırılır. Dışa açık beynin amniyotik sıvı ile temasını takiben gri cevher dejenerasyonu sonucu çok az ya da hiç beynin olmaması durumu anensefaliye neden olur. Kafa tabanı ve yüz korunmuş olup orbitalar belirgin haldedir. Ön beyin boyunca kranyum izlenmez. Amniyon sıvısı hiperekojenik olarak izlenir. Kraniyofasiyal ve oküler anomaliler sıklıkla ortaya çıkar. Kardiyak, pulmoner, renal ve iskelet malformasyonları ilişkili olabilir. Bağırsak aganglionozisi sık görülen bir bulgudur (Mathew ve ark., 1998). Anensefali sekansından etkilenen fetüs, transvajinal ultrason 12. haftada kesin olarak tanımlanabilir, ancak bazı durumlarda 9 ila 10 hafta kadar erken bir zamanda

bu tanı konulmuştur (Moerman ve ark.,1988). Anöploidi, yaygın trizomiler (Mathew ve ark., 1998; Longo ve ark., 2004 ; Johnson ve ark., 1993), triploidi ve bazı genetik delesyonlar ve kopyalar dahil olmak üzere vakaların yaklaşık yüzde 2'sinde mevcuttur(ACOG 2005).

Sefalosel

İntrakraniyel yapıların kranial kemik defektinden protruze olmasıyla oluşur. Protruze olan yapı yalnızca meninksleri içeriyorsa meningosel, menisklerle birlikte serebral dokuyu da içeriyorsa meningoensefalosel olarak adlandırılır. Sefalosel, ense kalınlığı ölçümü sırasında 11 ila 14 hafta kadar erken bir zamanda teşhis edilebilir(Sepulveda ve ark., 2015). Ensefaloseli olan bebeklerde sıklıkla bilinen sendromların parçası olabilecek başka malformasyonlar da vardır(Cohen ve ark., 1982). Sefalosel ventrikülomegali, mikrosefali, anöploidi (trizomi 13, 18 ve 21), intrakranyal malformasyonlar, spinal disrafizm, yarık damak, mikroftalmi, trakeoözofageal fistül ve kardiyak malformasyonlarla ilişkili olabilir (Avagliano ve ark.,2019).

Holoprosensefali

Embriyonik dönemde ön beynin iki ayrı serebral hemisfer ve alttaki diensefalik yapılara tam bölünememesi sonucu oluşur. Falks'ın orta hatta parsiyel ya da komplet yokluğu tespit edilebilir. Holoprosensefali Trizomi 13, 18 ve triploidilerde görülebilir ancak Trizomi 13 hastalarının yaklaşık %67 sinde holoprosensefali görülür(Johnson ve ark., 1997). Hastalara karyotip inceleme önerilmelidir.

Alobar holoprosensefali; komplet ön beyin ayrılma defektidir. Tek ventrikül vardır. Talamus ve serebral hemisferlerde füzyon vardır. Cavum septum pellucidum ve corpus callosum gibi orta hat yapıları yoktur.

Semilobar holoprosensefali; parsiyel hemisferik ayrılma vardır. Ventriküllerin anterior hornları kaynaşmıştır. Cavum septum pellucidum ve corpus callosum un anterior parçası yoktur.

Lobar holoprosensefali; frontal yapılarda çeşitli derecedeki füzyonla oluşur. Cavum septum pellucidum ve corpus callosum yoktur.

İnensefali

Nadir görülen ve ölümcül seyreden bir malformasyon türüdür. Sonografik tanı, adet sonrası 12,5 ila 13 hafta kadar erken bir zamanda konulmuştur(Sherer ve ark., 1993). Foramen magnum'u içeren oksiputta kusur vardır, tüm omurganın retrofleksiyonu, fetüsün oksiputu bel bölgesine

doğru bakacak şekilde yukarıya doğru bakmaya zorlar ve vakaların yüzde 50'sine kadar değişen derecelerde açık spinal defektler mevcuttur(Joó ve ark., 2008).

Yüz

Yüz midsagittal eksende değerlendirilmelidir. Üst dudak, sert damak, göz çukurları için transvers görüntü alınmalıdır. Nazal kemiğin kalsifikasyonu, çene ölçüleri ve üst dudağın bütünlüğü görüntülenmelidir.

Retronazal üçgeni görüntülemek için koronal kesit alınmalıdır. Yay şeklinde sert damak görüntülenmelidir.

Mikrognati

Midsagittal eksende yüzün fetal profilinin muayenesinde çene normalden küçük görülebilir. Olguların %66 sında kromozomal anomali izlenmektedir. Trizomi 13, Smith-Lemli-Opitz Sendromu, Treacher Collins Sendromu, Goldebhar Sendromu, Pierre Robin sekansı ile ilişkili olabilir. Genellikle polihidroamnios eşlik eder.

Toraks

Kalp ve mide ile ilişkisi, kardiyak situs değerlendirilmelidir. Homojen yapıda bulunan akciğerlerin etrafında yer alan plevral sıvı normal görünümde olup olmadığı değerlendirilmelidir. Ayrıca diyafragmanın devamlılığına bakılmalıdır.

Kalp

Kalbin toraks içerisinde sol tarafta yerleşik olduğuna bakılmalıdır. Konjenital kalp hastalıklarının en sensitif ve spesifik markırı kalbin dört odacık görüntüleme taramasıdır. Kardiyak anomalilerin sadece üçte birine ilk trimesterde tanı konabilmektedir. NT ve TY ile birleştirildiğinde majör kardiyak defektlerin %70 ine erken tanı olanağı sağlamaktadır. Dört odacık görüntülenirken apeksi ekranın tepesinde yer almalıdır. Renk akım haritalaması ile atrioventriküler kanal değerlendirilmelidir. Sol ventrikül çıkışı, çapraz geçiş görüntülenmeli ve üç damar trakea görüntülenmelidir. Ancak uzun süre doppler kullanımı güvenlik nedeniyle önerilmemektedir.

Diyafragmatik Herni

Abdominal organların diyafragma defektinden torasik kaviteye protrüde olmasıdır. Mide ve barsak peristaltizmi toraksta izlenebilir. Karaciğer herniasyonu eşlik ederse sağkalım azalır. Herniye olan organların

kalbe basılarından dolayı kalbin pozisyonun orta ya da genellikle sağ hemitoraksa doğru yer değiştirmesine yol açarlar. İleri defektler pulmoner hipoplazi, hidramnioz, mediastinal kayma ve yutmanın bozulması ile sonuçlanır. Anormal karyotip insidansı %10-20 dir(Goumy ve ark., 2010).

Abdomen

Mide, abdomen duvarı, kord insersiyonu görüntülemek için transvers ve midsagittal görüntüler alınmalıdır. Kordonun batına giriş yeri dikkatli incelenmelidir. Böbreklerin yerleşiminin omurganın her iki tarafında yer aldığı gözlemlenmelidir.

Fetal mide 10. Haftada görülebilir.

Omfalosel, Gastroşizis

Omfalosel batın orta hattan amniyon ve peritondan oluşan keseyle iç organların dışarı çıkma durumudur. Umblikal kord kesenin üstünde insersiyon yapar. Umblikal kord başlangıç bölgesindeki fizyolojik orta barsak herniasyonu genellikle 45-61 mm'ye ulaştığında sonlanır. CRL 61 mm olduktan sonra devam ediyorsa anormaldir.

Omfalosel in trizomi 18 ve 13 ile yakın ilişkisi vardır. Omfalosel içinde karaciğerin bulunmaması sıklıkla anöploidi ile ilişkilidir. Defekt ne kadar küçükse anöploidi riski o kadar fazladır (De Veciana ve ark., 1994).

Omfalosel varlığında invaziv prenatal test önerilmelidir.

Gastroşizis umblikal kordun sağında lokalize olan defektten barsakların amniyotik kaviteye herniasyonudur. Gastroşizisin anöploidi risk artışı ile ilişkisi yoktur. Doğum sonrasında cerrahi gerektirmektedir. Sternum alt uç defekti, umblikus üstü karın defekti, kardiyak anomali, diafragma anterior kısmında yetmezlik, diafragmatik perikard yokluğunda Cantrell pentolojisi akla gelmelidir.

Üriner trakt

Mesaneyi görüntülemek için pelviste umblikal arterler arasında transvers kesit veya midsagittal kesit alınmalıdır, böbrekler için ise koronal kesit alınmalıdır. Fetal mesane 12. Haftada görüntülenebilir.

Megasistis

7 mm'den büyük mesane megasistis olarak adlandırılır. Trizomi 18 ve trizomi 13 ile ilişkili olduğu bulunmuştur.

Bilateral renal agenezi

Koronal kesitte her iki renal arterin yokluğunu saptamak için renkli doppler kullanılabilir. Şüpheli olgularda 16. haftanın sonunda oligohidroamnios gelişinceye kadar beklenmesi önerilir.

Fetal genitaller erkek veya dişi özelliğine sahiptir ancak 14. Haftaya kadar tam gelişmiş değildir. Rutin taramada yeri yoktur.

Ekstremiteler

Üst ekstremitede kol, ön kol ve eller, alt ekstremitede ise uyluk bacak ve ayaklar sagittal eksende değerlendirilir. Ellerin açık olduğu görüntülenmeli ve midagittal eksende ayak tabanı görünür olmamalıdır (trizomi 18). El ve ayak parmakları tek tek görüntülenmelidir. Trizomi 21'in belirgin özelliklerinden birisi de kısa vücut yapısıdır. Humerus kısalığı, femura oranla daha sık rastlanan bir bulgudur. Trizomi 21'li fetuslarda femur ve humerus uzunluğunun median değeri, aynı CRL'deki normallere göre belirgin şekilde kısa olmasına karşın, normalden sapma oranı çok küçük olduğu için, trizomi 21 taramasında kullanımı faydasızdır(Longo ve ark., 2004).

Dış Genital Yapılar

Genital yapılar ve cinsiyetin belirlenmesi uzunlamasına kesitte genital kabarıklığa bakılarak yapılır.

Fetal Anöploidi için Tarama

Nazal Kemik

42 mm'den fazla CRL uzunluğuna sahip fetuslarda görüntülenebilir (intramembranöz ossifikasyon). Nazal kemik görüntülenmesi için fetus midsagittal düzlemde, fetal boyun hafif fleksiyonda ve fetal spinalar posteriorda olmalıdır. Nazal kemik ve onun üstünü kaplayan deriyi gösteren ''eşittir '' işareti görülür. Nazal kemik üzerindeki deriden daha parlak ve kalın olmalıdır. Down fetusların %65 inde normal fetüslerin %1-3'ünde nazal kemik yokluğu gözlenmektedir (Sonek ve ark., 2006).

İlk trimester tarama testlerine eklendiğinde saptama oranı %95 olup yanlış pozitiflik oranını %2 ye azaltmaktadır. Çoğu çalışmada 11/0-13/6. haftalarda nazal kemiğin olmaması ile Trizomi 21 başta olmak üzere diğer kromozom anomalileri ile ilişkili olduğu gösterilmiştir(Cicero ve ark., 2006).

FASTER çalışmasına göre 11 trizomi 21 li fetusun 9 unda nazal kemik izlendiğinden genel popülasyonda nazal kemik değerlendirmesi faydalı değildir(Malone ve ark., 2004).

Ayrıca öploid bir fetüste, görselleştirilmemiş bir burun kemiği, burun kemiğinin gerçek yokluğundan ziyade gecikmiş olgunlaşmayı yansıtabilir. CRL'si 45 ila 54 mm olan öploid fetüslerin yüzde 4,7'sinde nazal kemik yokluğu bildirilirken, CRL'si 74 -84 arasında olanlarda bu oran giderek %1'e kadar düşer.

Triküspit Kapak

Fetal anöploidi ile anormal triküspit akım arasında ilişki olduğu öne sürülmüştür. Sistolün yarısından fazlasında ve hızı 60 cm/s' den daha hızlı regürjitan akım saptanırsa triküspit yetmezlik olarak yorumlanır. Kagan KO ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada, 11 ila 13. haftalar arasındaki triküspit yetersizliğinin karyotipe göre sıklığı öploid fetüslerde (%0,9), trizomi 21 (%55,7), trizomi 18 (%33,3), trizomi 13 (%30) ve monozomi X (%37.5) olarak saptanmıştır (Kagan ve ark., 2009).

Triküspid yetersizliği hem anöploid hem de öploid fetüslerde görülebilir. Toplum taramasında kullanılması önerilmez.

Duktus Venosus

Duktus venosus umblikal venden gelen oksijenize kanın karaciğer dolaşımını by pass ederek vena cava inferiora geçişini sağlar. Dopler, umblikal venle vena cava inferior arasında sağ atriumun altına yerleştirilmelidir. S, D, A dalgaları sırasıyla sistolü, erken diyastolü ve atrial kontraksiyonu temsil eder. Duktus venosus da ters dönmüş A dalgası yani atrial kontraksiyon sırasında revers akımın olmasının anöploidi ve konjenital kalp hastalıkları ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Yapılan bir çalışmada, duktus venosusta karyotipe göre ters a dalgasının sıklığı şöyleydi: öploid fetüsler (yüzde 3), trizomi 13 (yüzde 55), trizomi 18 (yüzde 58) ve trizomi 21 (yüzde 66) (Nicolaides ve ark., 2011).

Sağ Subklavyen Arter

Anormal sağ subklavyen arter kromozomal anomaliler ve konjenital kalp hastalıkları ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Klavikulalar saat 6-12 yönünü gösterecek şeklide transducer döndürülmelidir böylece subklavyen arterin tipik 's' şekli trakeanın önünde görülebilir. Anormal sağ subklavyen

arter ise trakeanın arkasında bulunur ve akımı sağ omuza doğru olan aortik arktan çıkan düz bir damar şeklinde görülür.

Hepatik Arter

Fetal karaciğere gelen kan portal ven, umblikal ven ve hepatik arterden gelir. Hepatik arter inen aortanın ilk anterior dalından köken alan ve duktus venosus ile yakın komşulukta olan bir damardır.

Down sendromlu fetüslerde (%80) hepatik arterde kan akımının artışı gösterilmiştir, tepe sistolik hızı artmış, pulsatilite indeksi azalmıştır.

Fetal Yüz Açısının Ölçümü

Midsagitttal düzlemde frontal kemik ile damak üst yüzeyinin, maksillanın alına göre göreceli pozisyonunu göstermektedir. Trizomi 21 fetüslerin %69'unda FMF açısı 85° 'den fazla olarak hesaplanmıştır(Malone ve ark., 2005).

Nuchal Transluceny

Down sendromunun öploid fetuslardan ayıran en güçlü ölçüm metodudur. Nt sonografisinin 11 0/7-13 6/7 gestasyonel haftalara yani CRL ‘nin yaklaşık 45-84 mm ölçüldüğü haftalarda fetal boynun arkasında, sonolusen, sınırları net olarak ayırt edilen boşluktur. Ölçüm NT ’nin en kalın yerinden içten içe olacak şekilde yapılmalıdır (Resim 3). Artmış NT; kardiyovasküler ve lenfatik anomaliler, ekstrasellüler matrix anomalileri ile ilişkili olabilir(Haak ve ark.,2003).



Resim 3. Fetüs nötral pozisyonda iken kaliperlerin üzerinde yer alan artı işaretinin orta noktası ölçüm için kullanılarak içten içe ölçüm yapılmalıdır.

Fetal NT'nin 3.5 mm altında olduğunda karyotip analizi için ikili test ve/veya diğer sonografik parametrelerle birlikte değerlendirilerek karyotip analizi önerilebilir.

Ense kalınlığı (NT) ölçümü gebelik yaşına göre yüzde 95'in üzerine çıktıkça anöploidi olasılığı da artar. Örneğin, 11+0 ila 13+6 haftalık dönemde anöploidi olasılığının 95. persentil (yaklaşık 3 mm) ile 3,4 mm arasındaki NT için yüzde 7, 3,5 ila 4,4 mm için yüzde 20 olduğu, Bir çalışmada 5,5 ila 6,4 mm için yüzde 50 ve ≥8,5 mm için yüzde 75 olarak hesaplanmıştır (Kagan ve ark., 2009).

Fetal NT 99 persentil ve 4 mm üzerinde olduğunda ise hastaya ilk seçenek olarak karyotip analizi önerilmelidir(Nicolaides ve ark., 2002).

Ölçüm teknikleri;

Fetus midsagittal düzlemde, yüzü yukarı dönük, fetal omurga aşağıda olmalıdır.

Fetus nötral pozisyonda olmalı, hiperekstansiyon ve hiperfleksiyonda ölçüm yapılmamalıdır.

Fetal baş, boyun ve toraksın üstü tüm ekranı kaplamalıdır.

Nukal cilt ve amniyon zarı arası ayrım yapılamıyorsa fetüs hareketi beklenmelidir.

İç-iç ölçüm alınmalıdır.

Şartları sağlayan birden fazla ölçüm yapıldığı takdirde en geniş olanı değerlendirmeye alınmalıdır.

Kistik Higroma

Lenf drenajındaki malformasyona bağlı olarak fetal ense bölgesinde geniş ve çok sayıda septalı görünüm içeren kistin bulunması durumudur. Olgulara %70 den fazla anöploidi eşlik eder. İlk trimesterde kistik higromanın genel insidansı yaklaşık 100 fetüste 1'dir; septalı kistik higroma insidansı yaklaşık 285 fetüste 1'dir(Malone ve ark., 2005; Podobnik ve ark., 1995).

Geniş NT, nöral tüp defekti, hemanjiom, kistik teratomdan ayrıcı tanısı yapılmalıdır.

Başlıca down sendromu, turner sendromu ve trizomi 18 olmak üzere konjenital kalp hastalığı, diyafragma hernisi, iskelet anomalileri ve çeşitli genetik sendromlarla ilişkilidir. İntrauterin kayıp oranı yüksektir. Geniş kistik higromalar genellikle hidrops fetalis gelişmiş olarak bulunurlar ve kötü prognozludurlar. Kistik higroma saptanan hastalarda anöplöidi riski açısından diagnostik test önerilmelidir. Öploid fetüslerde basit kistik higromaların yüzde

80'inden fazlası tanıdan sonraki dört hafta içinde düzelir ve bu yenidoğanların büyük çoğunluğu fenotipik olarak normaldir (Walker ve ark., 2001).

Fasiyal Yarıklar

1/1000 oranında görülür. Sadece yarık dudağı olanlarda %1 oranında, unilateral yarık damak ve dudağı olanlarda %5 oranında, bilateral yarık damak ve dudağı olanlarda % 12 oranında anöploidi görülebilir (Walker ve ark., 2001). Fasiyal yarık tespit edildiğinde fetal karyotipleme önerilmelidir.

KAYNAKLAR

American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG practice bulletin, clinical management guidelines for obstetrician-gynecologists, number 65, August 2005: management of endometrial cancer. Obstet Gynecol. Ağustos 2005;106(2):413-25.

Avagliano L, Massa V, George TM, Qureshy S, Bulfamante GP, Finnell RH. Overview on neural tube defects: From development to physical characteristics. Birth Defects Res. 15 Kasım 2019;111(19):1455-67.

Baxi L, Warren W, Collins MH, Timor-Tritsch IE. Early detection of caudal regression syndrome with transvaginal scanning. Obstet Gynecol. Mart 1990;75(3 Pt 2):486-9.

Bernard JP, Suarez B, Rambaud C, Muller F, Ville Y. Prenatal diagnosis of neural tube defect before 12 weeks' gestation: direct and indirect ultrasonographic semeiology. Ultrasound Obstet Gynecol Off J Int Soc Ultrasound Obstet Gynecol. Aralık 1997;10(6):406-9.

Braithwaite JM, Armstrong MA, Economides DL. Assessment of fetal anatomy at 12 to 13 weeks of gestation by transabdominal and transvaginal sonography. Br J Obstet Gynaecol. Ocak 1996;103(1):82-5.

Cameron M, Moran P. Prenatal screening and diagnosis of neural tube defects. Prenat Diagn. Nisan 2009;29(4):402-11.

Cicero, Simona, et al. "Nasal bone in first-trimester screening for trisomy 21." American journal of obstetrics and gynecology 195.1 (2006): 109-114.

Cohen MM, Lemire RJ. Syndromes with cephaloceles. Teratology. Nisan 1982;25(2):161-72.

De Veciana M, Major CA, Porto M: Prediction of an abnormal karyotype in fetuses with omphalocele. Prenat Diagn 14:487, 1994.

Fong KW, Toi A, Salem S, vd. Detection of fetal structural abnormalities with US during early pregnancy. Radiogr Rev Publ Radiol Soc N Am Inc. 2004;24(1):157-74.

Goumy, Carole, et al. "Retinoid pathway and congenital diaphragmatic hernia: hypothesis from the analysis of chromosomal abnormalities." Fetal diagnosis and therapy 28.3 (2010): 129-139.

Haak MC, van Vugt JM. Pathophysiology of increased nuchal translucency: a review of the literature. Hum Reprod Update. 2003;9(2):175-84.

Johnson MP, Johnson A, Holzgreve W, Isada NB, Wapner RJ, Treadwell MC, vd. First-trimester simple hygroma: cause and outcome. Am J Obstet Gynecol. Ocak 1993;168(1 Pt 1):156-61.

Johnson SP, Sebire NJ, Snijders RJ, Tunkel S, Nicolaides KH. Ultrasound screening for anencephaly at 10-14 weeks of gestation. Ultrasound Obstet Gynecol Off J Int Soc Ultrasound Obstet Gynecol. Ocak 1997;9(1):14-6.

Joó JG, Beke A, Papp C, Szigeti Z, Csaba A, Papp Z. Major diagnostic and pathological features of iniencephaly based on twenty-four cases. Fetal Diagn Ther. 2008;24(1):1-6.

Kagan KO, Avgidou K, Molina FS, Gajewska K, Nicolaides KH. Relation between increased fetal nuchal translucency thickness and chromosomal defects. Obstet Gynecol. Ocak 2006;107(1):6-10.

Kagan KO, Valencia C, Livanos P, Wright D, Nicolaides KH. Tricuspid regurgitation in screening for trisomies 21, 18 and 13 and Turner syndrome at 11+0 to 13+6 weeks of gestation. Ultrasound Obstet Gynecol. 2009 Jan;33(1):18-22.

Longo, D., et al. "Femur and humerus length in trisomy 21 fetuses at 11–14 weeks of gestation." Ultrasound in Obstetrics and Gynecology: The Official Journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology 23.2 (2004): 143-147.

Malone FD, Ball RH, Nyberg DA, Comstock CH, Saade G, Ber- kowitz RL, et al; FASTER Research Consortium. First-trimester nasal bone evaluation for aneuploidy in the general population. Obstet Gynecol 2004;104:1222-8.

Malone FD, Ball RH, Nyberg DA, Comstock CH, Saade GR, Berkowitz RL, vd. First-trimester septated cystic hygroma: prevalence, natural history, and pediatric outcome. Obstet Gynecol. Ağustos 2005;106(2):288-94.

Mathew A. Anencephaly-associated aganglionosis. Am J Med Genet. 28 Aralık 1998;80(5):518-20.

Moerman, P., Fryns, JP., van der Steen, K. et al. The pathology of trisomy 13 syndrome. Hum Genet 80, 349–356 (1988)..

Nicolaides KH. Screening for fetal aneuploidies at 11 to 13 weeks. Prenat Diagn. 2011 Jan;31(1):7-15.

Nicolaides, Kypros H., Victoria Heath, and Simona Cicero. “Increased fetal nuchal translucency at 11–14 weeks.” Prenatal Diagnosis: Published in Affiliation With the International Society for Prenatal Diagnosis 22.4 (2002): 308-315.

Podobnik M, Singer Z, Podobnik-Sarkanji S, Bulić M. First trimester diagnosis of cystic hygromata using transvaginal ultrasound and cytogenetic evaluation. J Perinat Med. 1995;23(4):283-91.

Sebire NJ, Noble PL, Thorpe-Beeston JG, Snijders RJ, Nicolaides KH. Presence of the “lemon” sign in fetuses with spina bifida at the 10-14-week scan. Ultrasound Obstet Gynecol Off J Int Soc Ultrasound Obstet Gynecol. Aralık 1997;10(6):403-5.

Sepulveda W, Wong AE, Andreeva E, Odegova N, Martinez-Ten P, Meagher S. Sonographic spectrum of first-trimester fetal cephalocele: review of 35 cases. Ultrasound Obstet Gynecol Off J Int Soc Ultrasound Obstet Gynecol. Temmuz 2015;46(1):29-33.

Sherer DM, Hearn-Stebbins B, Harvey W, Metlay LA, Abramowicz JS. Endovaginal sonographic diagnosis of iniencephaly apertus and craniorachischisis at 13 weeks, menstrual age. J Clin Ultrasound JCU. Şubat 1993;21(2):124-7.

Sonek JD, Cicero S, Neiger R, Nicolaides KH. Nasal bone assessment in prenatal screening for trisomy 21. Am J Obstet Gynecol. 2006 Nov;195(5):1219-30.

Sonek, Jiri, et al. “Frontomaxillary facial angle in fetuses with trisomy 21 at 11-136 weeks.” American journal of obstetrics and gynecology 196.3 (2007): 271-e1.

Walker, Shannon J., et al. “Prevalence of aneuploidy and additional anatomic abnormalities in fetuses and neonates with cleft lip with or without cleft palate: a population-based study in Utah.” Journal of ultrasound in medicine 20.11 (2001): 1175-1180.

Welch K, Winston K. Spina bifida. İçinde: Klinik Nöroloji El Kitabı, Myrianthopoulos N (Ed), Elsevier, Amsterdam 1987. 6, s.477.

FİBROMİYALJİ SENDROMU VE BALNEOTERAPİ YÖNTEMLERİNİN BİYOKİMYASAL ETKİLERİ

Ümmü Habibe SARI

- Kurum Bilgisi: Sağlık Bilimleri Üniversitesi Konya Beyhekim Eğitim ve Araştırma Hastenesi, Konya/TÜRKİYE
- ORCID: http://orcid.org/0000-0001-5032-2882
- Mail: habibeesarii@gmail.com

Fibromiyalji Sendromu (FMS), kas ve iskelet sisteminde kronik yaygın ağrı, yorgunluk, uyku bozuklukları, duygu durum değişiklikleri, kognitif bozukluklar, diğer somatik semptomlar ve hayat kalitesini bozan başka birçok semptomla birlikte görülen sık karşılaşılan nedeni tam bilinmeyen bir hastalıktır (Goldenberg, 1987; Clauw, 2014). Fibromiyalji, genellikle merkezi sensitizasyon terimi altında sınıflandırılan bir ağrı düzenleme bozukluğu olarak düşünülmektedir. Merkezi sensitizasyon, merkezi sinir sistemi içindeki nöral sinyallemenin amplifikasyonu olarak tanımlanmakta ve ağrı hipersensitivitesine sebep olmaktadır (Nijs et al., 2021). FMS' li hastalarda merkezi sensitizasyona, küçük lif nöropatisi gibi nöropatik ağrı ve inflame eklem gibi nosiseptif ağrı dahil diğer periferik ağrı mekanizmaları da eşlik edebilir (Dumolard et al, 2023) . Fibromiyaljinin görülme sıklığı genel popülasyonda %2 - %4 arasında değişmektedir (Jones et al, 2015). Seçilmiş klinik örneklerde prevalansı % 15' i aşmaktadır (Neumann and Buskila, 2003).

FMS' nin birçok semptomu olabilir. En temel semptomları en az üç aydır mevcut ve başka herhangi bir tıbbi durumla açıklanamayan yaygın ağrı, yorgunluk ve uyku bozukluklarıdır. FMS hastalarında genellikle baş, kollar, göğüs, karın, bacaklar, sırt ve bel (kalçalar dahil) olmak üzere en az altı bölge tutulur. Ağrı çoğunlukla kaslarda hissedilmekle birlikte, hastalar eklem ağrılarından da yakınırlar. Muayenede sinovit olmamasına rağmen bazen eklem şişliği tariflerler (Arnold et al., 2019). Yorgunluk sabahları daha belirgin olup tüm gün boyunca devam edebilir. Minör aktiviteler ile ağrı ve yorgunluk artabilir, ancak uzun süreli hareketsiz kalmak da semptomları artırabilir. Hastalar sabahları tutukluk hisseder ve yeterince uyumuş olsalar bile kendilerini dinlenmiş hissetmezler. Sabah tutukluğunu, romatoid artrit veya polimiyaljiya romatika gibi romatizmal hastalıklardan ayırt etmek zor olabilir (Przekop et al., 2010). FMS de görülen kognitif bozulmayla ilişkili unutkanlık, konsantrasyon güçlüğü, zihinsel bulanıklık, kelimeleri hatırlama ve konuşma zorluğu gibi çeşitli semptomlar vardır ve bu durum "fibrofog" olarak adlandırılmaktadır. Bu semptomlar hastalık şiddeti ile de korelasyon göstermektedir (Katz et al., 2004) FMS tanılı hastaların %30-60' ında psikiyatrik problemlere rastlanmaktadır. En sık anksiyete ve depresyon olmak üzere; somatizasyon, panik bozukluk ve posttravmatik stres bozukluğu görülebilir (Bellato, 2012). FM ile ilişkilendirilen somatik ağrı durumları arasında en iyi bilinenler, irritabl barsak sendromu, kronik pelvik ağrı ve interstisyel sistit, temporomandibular eklem disfonksiyonu gibi kronik baş ve

orofasiyal bozukluklar, otolojik semptomlar, kronik baş ağrıları ve migrendir (Arnold et al., 2019).

FMS tanısı koyarken kullanılan Amerikan Romatoloji Derneği (ACR)' nin 1990 yılında yayınladığı kriterlerinde yer alan hassas nokta muayenesi, yerini 2010 yılında semptomların değerlendirilmesine dayanan en son 2016 yılında revize edilen Yaygın Ağrı İndeksi ve Semptom Şiddet Skalası' na bırakmıştır. Yaygın Ağrı İndeksi'nde 5 bölgeye ayrılan vücudun sağ üst, sol üst, sağ alt, sol alt ve aksiyal bölgesinden son 1 haftadaki ağrılı kısım sayısı belirlenmektedir. Semptom Şiddet Skalası' nda son 1 haftada yorgunluk, dinlendirmeyen uyku, bilişsel semptomlar, somatik semptomlar ve son 6 ayda baş ağrısı, alt karın bölgesinde ağrı veya kramp, depresyon puanlanmaktadır. Buna göre; Yaygın Ağrı İndeksi ≥7 ve Semptom Şiddeti Skalası skoru ≥5 veya Yaygın Ağrı İndeksi 4–6 ve Semptom Şiddeti Skalası skoru ≥9 olması, 5 bölgeden en az 4'ünde (çene, göğüs ve karın yaygın ağrı tanımında kullanılmaz) yaygın ağrı olması, semptomların minimum 3 aydır mevcut olması FMS tanısını düşündürmekte, başka bir klinik tanı mevcudiyeti FMS' yi dışlamamaktadır (Wolfe et al., 2016).

FMS semptomlarını ortaya çıkaran mekanizmalar tam olarak açıklanamadığından tedavide semptomların kontrol altına alınması hedeflenmektedir. Bu sebeple farmakolojik ve nonfarmakolojik tedavi yöntemleri her hastanın gereksinimi doğrultusunda kullanılmaktadır (Dernek ve ark., 2016). Tek bir tedavi modalitesinin kullanıldığı yöntemler fibromiyalji hastalarında yetersiz kalmakta, multidisipliner yaklaşım klinik pratikte en etkili yöntem olarak kabul görmektedir (Sarzi-Puttini et al., 2011; Kibar, 2015). Tedavinin başlangıcında her hastaya hastalığın temel patofizyolojisi, tedavi seçenekleri, özyönetim stratejileri hakkında eğitim verilmelidir. Bu stratejiler; stres yönetimi, uyku hijyeni, dengeli beslenme, aerobik egzersizleri içeren düzenli fiziksel aktivite, kilo kontrolü ve genel olarak sağlıklı bir yaşam tarzının sürdürülmesine yöneliktir (Bair and Krebs, 2020). Avrupa Romatizma Birliği' nin (EULAR) fibromiyalji yönetimi için 2016 yılında revize ettiği kılavuzda nonfarmakolojik tedavilerden egzersiz, akupunktur, bilişsel davranışçı terapiler, hidroterapi/spa terapi, meditasyon, dikkat/zihin-beden terapileri ve multikomponent tedaviler önerilen yöntemler içerisinde yer alır. Farmakolojik tedavilerden ise amitriptilin, antikonvülzan grubundan pregabalin, siklobenzaprin, seratonin-nöradrenalin geri alım inhibitörleri (SNRI), tramadol kullanılabilecek seçenekler arasındadır. Kılavuzda nonfarmakolojik yöntemlere birinci basamak tedavi olarak öncelik verilmesi gerektiği vurgulanmakta, tedavi seçiminde ulaşılabilirlik, maliyet,

güvenilirlik ve hasta tercihinin de önemli olduğu belirtilmektedir (Macfarlane et al., 2017). Amerikan Ağrı Derneği (American Pain Society) ve Almanya (Association of the Scientific Medical Societies in Germany) kılavuzlarında da balneoterapi önerilen nonfarmakolojik tedaviler arasındadır (Buckhardt, 2005; Hauser et al, 2010).

Balneoterapi termal ve/veya mineralli suların, peloidlerin ve gazların yöntem ve dozları belirlenmiş, banyo, paket, içme ve inhalasyon uygulamaları şeklinde, düzenli aralıklarla seri halde tekrarlanarak kullanılmasıyla, belirli bir zaman aralığında ve kür tarzında gerçekleştirilen bir non-farmakolojik uyarı-uyum tedavisidir. Geleneksel olarak kaplıca tedavisi olarak adlandırdığımız balneoterapinin temelini "balneolojik kaynaklar" yani bölgeye özgü doğal iyileştirici unsurlar (termal ve mineralli sular, çamurlar, gazlar) ve iklim koşulları oluşturur. Hidroterapi/akuaterapi ise daha çok düz musluk suyu kullanılarak yapılan su içi egzersiz uygulamalarını ifade etmektedir (Karagülle, 2011). Termomineral suların etki mekanizması mekanik, termik ve kimyasal etkiler ve kür şeklinde uygulandığında ortaya çıkan genel etkiler ile açıklanmaktadır. Suyun kadırma kuvveti, hidrostatik basınç ve viskozite etkisi mekanik etkilerini oluşturmaktadır. Bunlara immersiyonun (dalma) etkileri de denebilir. Kimyasal etkiler penetrasyon, elüsyon, adsorbsiyon ve depolama yoluyla meydana gelmektedir. Genel etkiler ise belli aralıklarla tekrarlanan uyaranlara karşı organizmada otonom sinir sistemi, endokrin sistem ve immun sistemin adaptif cevap geliştirerek endojen ve eksojen etkenlere direncin artmasıyla ortaya çıkmaktadır. Termomineral su banyolarının termik ve mekanik özellikleri sayesinde kas iskelet sisteminde ağrı kontrolü ve kas, eklem ve ekstremite fonksiyonlarının düzenlenmesine yönelik bir çok etkileri vardır. Termomineral sular hem kaslarda relaksasyonla hem de periferik dolaşımda, kas ve eklemlerin kanlanmasında artış sağlayarak, spazma bağlı ve hipoksik ağrılarda etkili olurlar. Ayrıca endojen antinosiseptif reaksiyonların aktivasyonuyla da ağrının azalmasında rolü vardır. Bu etki kapı kontrol teorisi ile açıklanmaktadır. Çıkan antinosiseptif sistem yoluyla ağrılı olmayan taktil ve termik uyaranlar ağrılı girdiyi, spinal düzeyde substantia gelatinosada inhibe edebilirler. Bir diğer mekanizma inen inhibitör yolun tetiklenmesi sonucu Beta endorfin, serotonin gibi opiaterjik ve nonopiaterjik endojen nörohormonların üretiminin uyarılması ve spinal seviyede inhibisyon sağlanmasıdır. Bununla birlikte balneoterapi sırasında deride serotonin, asetilkolin, bradikinin, histamin gibi maddelerin açığa çıktığı bilinmektedir. Bunlardan serotonin, endojen opiatların serbestleşmesine öncülük eder (Erdoğan, 2002). FMS de inhibitör nörotransmitter olan

serotonin, norepinefrin ve dopamin seviyeleri düşük bulunurken, eksitatör nörotransmitter olan glutamat ve substans P‘ nin arttığı gözlenmiştir. Bu durum bir taraftan hastalarda nosiseptif anormalliklere yol açarken diğer taraftan santral sensitizasyonun oluşmasında rol oynar. Aynı zamanda serotonin derin restoratif uyku regülasyonunda görevlidir (Özkan, 2017).

Fibromiyaljili hastalarda, hipotalamo – hipofizer – adrenal (HHA) aksta bozulma olduğu, bunun da bir takım nöroendokrin problemlere yol açtığı bilinmektedir. Hastalarda akşam ölçülen kortizol düzeyinde yükseklik, 24 saatlik idrarda kortizol atılımında azalma, diürnal ritimde bozulma, Kortikotrop salgılayıcı hormon (CRH) stimülasyonuna karşı adrenal bezlerin kortizol cevabında azalma tespit edilmiştir (Crofford et al., 1994). Kortizol nöronların elektriksel aktivitelerini etkileyerek kişilerin uyarılabilirlik düzeyini, davranış ve ruhsal durumunu düzenler. Glukokortikoid resptörleri, özellikle limbik sistem ve hipokampuste olmak üzere beynin çeşitli alanlarında bulunmaktadır. Kortizol yetersizliği olan kişilerde yapılan çalışmalar, REM uykusunun başlatılması, devam ettirilmesi ve takip eden uyanıklığı kolaylaştırmak için bir miktar kortizole ihtiyaç olduğunu göstermiştir. Nöroendokrin sistemin etkilenmesi hastalarda ağrı, depresyon, uyku bozukluğu, kaslarda mikrosirkülasyonun bozulması, irritabl barsak sendromu gibi bir takım belirtileri ortaya çıkarmaktadır (Özkan, 2017). Termal tedavilerin endokrin sisteme anti-inflamatuvar etkisinden bahsedilmekte bu etki katekolamin ve kortizolün artmış salınımı ile açıklanmaktadır. Isı artışı, termoregülasyon merkezi üzerinden HHA aksının aktivasyonu sonucu plazma noradrenalin, adrenokortikotrop hormon (ACTH), growth hormon düzeylerinde artma ve tiroid hormonlarında azalma gibi tüm vücutta nöroendokrin reaksiyonlara sebep olur (Hizmetli, 2009). Bir grup FM hastası ile yapılan bir çalışmada balneoterapi yöntemlerinden biri olan peloidoterapinin ACTH, kortizol ve Beta endorfinin serum konsantrasyonlarında artışa neden olduğu saptanmıştır (Bellometti and Galzigna,, 1999). Balneoterapinin kortizol düzeyine etkisini inceleyen sistematik derlemede, bu yöntemlerin sağlıklı deneklerde kortizol düzeylerini stres direncini artıracak şekilde etkileme potansiyeline sahip olduğu görülmüş, peloid terapisi içeren veya içermeyen spa terapisinin, tanı konulmuş bir hastalığı olan kişilerde de kortizol düzeylerini etkileme potansiyelinin aynı olduğu gösterilmiştir. Bu nedenle balneoterapi ve spa terapisinin stres durumlarının yönetiminde faydalı müdahaleler olarak değerlendirilebileceği fikri öne çıkmıştır (Antonelli and Donelli, 2018).

Son bulgulara göre FM' li hastaların bir kısmında (yaklaşık % 30' u) proteazlar, inflamatuar mediatöterler ve sitokin aracılı inflamatuar bir süreç olabileceği öngörülmektedir. Bu inflamatuar sürecin bir sonucu olarak subkutan nosiseptörler uyarılarak ağrı hissine neden olabilir (Blanco et al., 2005). FMS hastalarının üçte birinin derisinde IL-1, IL-6 ve TNF-α saptanması ve yüksek plazma PGE_2 düzeylerinin ölçülmesi bu hipotezi destekler niteliktedir (Salemi et al. 2003; Hamaty et al. 1989). FM hastaları aynı yaştaki sağlıklı kadınlar ile karşılaştırılmış, dolaşımdaki IL-8, IFN γ ve CRP' nin yanı sıra kortizol ve noradrenalin (NA) seviyeleri FM' li grupta daha yüksek bulunmuştur. 4 aylık su içi egzersiz programı sonrasında dolaşımdaki kortizol konsantrasyonunun azalmasına ve NA seviyesinin artmasına paralel olarak IL-8, IFN γ ve CRP' de anlamlı bir azalma tespit edilmiştir (Ortega et al., 2009). Başka bir araştırmada 8 ay boyunca haftada 2 kez akuatik egzersiz programına tabi olan FMS hastalarında, tedavi sonunda nötrofil kemotaksisi, IL-8 ve NA seviyelerinde başlangıç değerlerine göre önemli düşme gözlenmiş, bunun bir nöro-immun-endokrin adaptasyon süreci olduğu düşünülmüştür. Düzenli akuatik egzersizin semptomatik yaralarının yanında anti- inflamatuar ve anti-stres adaptsyonu sağlamak için de faydalı olduğuna dair kanıtlar elde edilmiştir (Bote et al. 2014). Farklı bir çalışmada FM' li kadınlardan alınan monositlerden, benzer yaştaki sağlıklı kadınlardan oluşan kontrol grubuna kıyasla daha fazla IL-1b, TNF-α, IL-6 ve IL-10 salındığı belirlenmiş, FM kadınlarındaki bu enflamatuar bozukluk, dolaşımdaki yüksek CRP konsantrasyonları ile de kendini göstermiştir. Akuatik egzersiz programı uygulanan hastalarda 4. aydan sonra (programın ortasında) IL-6' da artış ve TNF-α spontan salınımında azalma tespit edilmiştir. Programın sonunda (8 ay), FM hastalarından alınan monosit kaynaklı pro/anti-inflamatuar sitokinlerin spontan üretiminde azalma gösterilmiş, IL-1b ve IL-6' nın spontan salınımı sağlıklı kadınlarınkine benzer olmuş, ancak TNF-α üretimi daha düşük ve IL-10 üretimi daha yüksek olmuştur. Lipopolisakkarit ile indüklenen IL-1b, TNF-α, IL-6 ve IL-10 üretimi de egzersiz programının sonunda azalmış, ancak IL-10 sağlıklı kadınlardan daha yüksek kalmıştır. Egzersiz programının anti-enflamatuar etkisi, dolaşımdaki CRP konsantrasyonundaki azalma ile de desteklenmiştir (Ortega et al., 2012). Bu veriler hidroterapinin balneoterapiden farklı bir etki mekanizması olmakla beraber FMS de özellikle enflamatuar süreçleri önlemede önemli yararlarının olduğunu göstermektedir. Balneoterapinin inflamasyona etkisi incelenmek istenen bir grup FMS hastasında inflamatuar markerlardan olan IL-1, PGE_2 ve LTB_4 seviyelerinde anlamlı düşme görülmüş, bunun balneoterapinin anti-inflamatuar etkisinin bir yansıması olabileceği sonucuna varılmıştır (Ardıç ve ark., 2006).

Fibromiyalji patogenezinde rolü olduğu düşünülen bir diğer konu oksidatif stres ve oksidan/antioksidan düzeyleri arasında bozulan dengedir. Hastalarda hassas noktalarda vazokonstriksiyona bağlı lokal hipoksi varlığı söz konusu olup; hipoksinin lokal inflamatuar cevabı uyararak reaktif oksijen türlerinin (ROT) üretimini artırdığı görülmüştür. FM hastalarında yapılan çalışmalarda total oksidan seviye (TOS) ve oksidatif stres indeksi (OSİ) düzeylerinde artış, total antioksidan seviyesinde (TAS) azalma olduğu belirlenmiştir (Altindag ve Celik, 2006; Neyal et al., 2013). Farklı çalışmalarda antioksidan etkili glutatyon, katalaz ve Süperoksit Dismutaz (SOD) düzeylerinde anlamlı düşme gösterilmiştir (Bagis et al., 2005; Sendur et al., 2009). Balneoterapi tedavisi alan FM hastalarında tedavi öncesi TOS ve OSİ değerleri sağlıklı bireylere göre anlamlı yüksek bulunurken, tedavi sonrasında TOS ve OSİ değerlerinde tedavi öncesine göre anlamlı azalma kaydedilmiştir. TAS değerlerinde anlamlı farklılık görülmemiştir (Cetinkaya et al., 2020).

Bazı çalışmalar, ağrılı sendromlarda Beyin Derive Nörotrofik Faktörün (BDNF) katkısı olabileceğini göstermektedir. Fibromiyaljili hastaların serum BDNF düzeylerinin sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında çarpıcı biçimde arttığı bulunmuştur (Laske et al., 2007). İki ayrı çalışmada FMS grubunda kontrol grubuna göre serum ve beyin omirilik sıvısında (BOS) önemli ölçüde yükseklik tespit edilmiş, bu veriler BDNF' nin fibromiyalji patogenezinde rolü olduğunu düşündürmüştür (Haas et al., 2010; Sarchielli et al., 2007). FMS' li hastalar ile yapılan bir araştırmada BDNF serum konsantrasyonlarında 2 haftalık balneoterapi sonrası anlamlı düşme görülmüş, 12 hafta sonra ölçülen değerlerde % 10–15 civarında azalmanın devam ettiği belirlenmiştir (Bazzichi et al., 2013). Bir başka araştırmada FM' li katılımcılar iki gruba ayrılmış, balneoterapi alan grupta kontrol grubuna kıyasla 3 ay sonra BDNF değerlerinde anlamlı azalma olduğu gösterilmiştir (Atmaca, 2019). Bu verilere göre balneoterapinin orta vadede BDNF üzerine etkisinin devam ettiği söylenebilir. Periferal nöropatik ağrı modeli oluşturularak dizayn edilen hayvan deneyinde ise, balneoterapinin spinal kordda BDNF ve NOS_2 artışını önleyerek analjezik etkiye aracılık ettiği fikri öne çıkmıştır (De Brito et al., 2020).

Balneoterapi başta kas-iskelet sistemi hastalıkları olmak üzere birçok hastalıkta gerek dünya üzerinde gerekse yaşadığımız topraklarda yüzyıllardır kullanılan kadim bir tedavi yöntemidir. Günümüzde tıbbın özellikle farmakolojinin ilerlemesi ve çeşitlenmesi bu tedavi yöntemini geri plana itmiş, bireylerin özellikle çalışan kesimin vakit yetersizliği, ekonomik

sebepler de buna zemin hazırlamştır. Bugüne kadar balneoterapinin FMS' ye etkilerini inceleyen birçok çalışma yapılmış, semptomatik yararlarının üzerinde durulmuştur. Bunun yanında biyokimyasal etkileri de incelenmiş, verilerle desteklenerek moleküler düzeyde etkinliğine dair kanıtlar elde edilmiştir. Balneoterapinin geçmişi uzun yıllara dayanan güvenilir bir yöntem olması avantajı olarak görünmekte, FM hastalarına sağlık sunucuları tarafından önerilmesi, kullanımının yaygınlaştırılması giderek önem kazanmaktadır.

KAYNAKLAR

Altindag O, Celik H. Total antioxidant capacity and the severity of the pain in patients with fibromyalgia. Redox Rep. 2006;11(3):131-5.

Antonelli M, Donelli D. Effects of balneotherapy and spa therapy on levels of cortisol as a stress biomarker: a systematic review. Int J Biometeorol, 2018, 62: 913-924.

Ardıç F., Özgen M., Aybek H., Rota S., Çubukçu D., & Gökgöz A. (2006). Effects of balneotherapy on serum IL-1, PGE2 and LTB4 levels in fibromyalgia patients. Rheumatology International, 27(5), 441–446.

Arnold LM, Bennett RM, Crofford LJ, et al. AAPT Diagnostic Criteria for Fibromyalgia. J Pain 2019; 20:611.

Atmaca E. Fibromiyalji Hastalarında Balneoterapinin Beyin Derive Nörotrofik Faktör ve İnsülin Benzeri Büyüme Hormonu-1 Değerlerine Etkisi. Tıpta Uzmanlık Tezi, 2019.

Bagis S, Tamer L, Sahin G, Bilgin R, Guler H, Ercan B, et al. Free radicals and antioxidants in primary fibromyalgia: an oxidative stress disorder? Rheumatol Int. 2005;25(3):188-90.

Bair MJ, Krebs EE. Fibromyalgia. Ann Intern Med. 2020 Mar 3;172(5):ITC33-ITC48.

Bazzichi L, Da Valle Y, Rossi, A et al. A multidisciplinary approach to study the effects of balneotherapy and mud-bath therapy treatments on fibromyalgia. Clin Exp Rheumatol, 2013, 31.6 Suppl 79: S111-120.

Bellato E, Marini E, Castoldi F, Barbasetti N, Mattei L, Bonasia DE, Blonna D. Fibromyalgia syndrome: etiology, pathogenesis, diagnosis, and treatment. Pain Res Treat. 2012;2012:426130.

Bellometti S., Galzigna L. Function of the hypothalamic adrenal axis in patients with fibromyalgia syndrome undergoing mud-pack treatment. Int. J. Clin. Pharmacol. Res. 1999, 19, 27–33.

Blanco LE, de Serres FJ, Fernandez-Bustillo E, Kassam DA, Arbesu D, Rodriguez C, Torre JC (2005) alpha1-Antitrypsin and fibromyalgia: new data in favour of the inflammatory hypothesis of fibromyalgia. Med Hypotheses 64(4):759–69.

Bote M.E., et al. An exploratory study of the effect of regular aquatic exercise on the function of neutrophils from women with fibromyalgia: Role of IL-8 and noradrenaline. Brain Behav. Immunity, 2014, 39: 107-112.

Buckhardt Cea. Guideline for the management of fibromyalgia syndrome pain in adults and children. Glenview (IL): American Pain Society (APS). 2005.

Clauw DJ. Fibromyalgia: a clinical review. JAMA. 2014 Apr 16;311(15):1547-55.

Crofford LJ, Pillemer SR, Kalogeras KT, Cash JM, Michelson D, Kling MA, et al. Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Axis Perturbations in Patients with Fibromyalgia. Arthritis Rheum-Us. 1994;37(11):1583-92.

Çetinkaya FN, Koçak FA, Kurt EE, Güçlü K, Tuncay F, Şaş S, et al. The Effects of Balneotherapy on Oxidant/Antioxidant Status in Patients With Fibromyalgia: An Observational Study. Arch Rheumatol 2020;35(4):506-514.

De Brito R. N., Ludtke D. D., de Oliveira B. H.et all. Balneotherapy decreases mechanical hyperalgesia by reversing BDNF and NOS2 immunocontent in spinal cord of mice with neuropathic pain. Journal of Neuroimmunology, 2020;348: 577360.

Dernek B, Aydın T, Kesiktaş F, Aksoy C. Fibromiyalji Sendromunda Tanı, Tedavi ve Rehabilitasyon. Klinik Tıp Aile Hekimliği Dergisi.Cilt: 8 Sayı:1 Ocak-Şubat 2016:S 6-10.

Dumolard A, Lefaucheur JP, Hodaj E, et al. Central Sensitization and Small-fiber Neuropathy Are Associated in Patients With Fibromyalgia. Clin J Pain 2023; 39:8.

Erdoğan N. Romatizmal hastalıklarda kaplıca tedavisi Đçinde Karagülle MZ editor. Balneoloji ve Kaplıca Tıbbı. İstanbul: Nobel tıp kitabevi; 2002. pp. 113-127.

Goldenberg DL. Fibromyalgia syndrome. An emerging but controversial condition. JAMA. 1987 May 22-29;257(20):2782-7. doi: 10.1001/jama.257.20.2782.

Haas L.; Portela, L.V.; Bohmer, A.E.; Oses, J.P.; Lara, D.R. Increased plasma levels of brain derived neurotrophic factor (BDNF) in patients with fibromyalgia. Neurochem. Res. 2010, 35, 830–834.

Hamaty D, Valentine JL, Howard R, Howard CW, Wakefield V, Patten MS (1989) The plasma endorphin, prostaglandin and catecholamine proWle of patients with fibrositis treated with cyclobenzaprine and placebo: a 5-month study. J Rheumatol Suppl 19:164–8.

Hauser W, Thieme K, Turk DC. Guidelines on the management of fibromyalgia syndrome - a systematic review. Eur J Pain. 2010;14(1):5-10.

Hizmetli S. Yaşlılara Yönelik Hidroklimatoloji Balneoterapi Uygulamaları. Türk Fiz Tıp Rehab Derg 2009: 55 Özel Sayı 2; 100-3.

Jones GT, Atzeni F, Beas ley M, et al. The preva lence of fibromyalgia in the general population: a comparison of the Ameri can College of Rheumatology 1990, 2010, and modified 2010 classifica tion criteria. Arthritis Rheu matol. 2015;67:568-75.

Karagülle MZ. Kaplıca Tedavisi, Balneoterapi Ve Termal Hidroterapi. Beyazova M, Kutsal YG. Editor. Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Ankara: Güneş Tıp Kitabevleri; 2011. pp. 1163-1177.

Katz RS, Heard AR, Mills M, Leavitt F. The prevalence and clinical impact of reported cognitive difficulties (fibrofog) in patients with rheumatic disease with and without fibromyalgia. (On Rheumatic & Musculoskeletal Diseases. 2004; 10: 53-58.).

Kibar S. Fibromiyalji sendromu tedavisine kanıta dayalı tıp açısından yaklaşım. Türkiye Klinikleri J PM&R-Special Topics 2015;8(3):57-62.

Laske, C.; Stransky, E.; Eschweiler, G.W.; Klein, R.; Wittorf, A.; Leyhe, T.; Richartz, E.; Kohler, N.; Bartels, M.; Buchkremer, G.; et al. Increased BDNF serum concentration in fibromyalgia with or without depression or antidepressants. J. Psychiatr. Res. (600–605.)

Macfarlane GJ, Kronisch C, Dean LE, Atzeni F, Häuser W, Fluß E, et al. EULAR revised recommendations for the management of fibromyalgia. Annals of the rheumatic diseases. 2017;76(2):318-28.

Neumann L, Buskila D. Epidemiology of fibromyalgia. Curr Pain Headache Rep. 2003;7:362-8.

Neyal M, Yimenicioglu F, Aydeniz A, Taskin A, Saglam S, Cekmen M, et al. Plasma nitrite levels, total antioxidant status, total oxidant status, and oxidative stress index in patients with tension-type headache and fibromyalgia. Clin Neurol Neurosurg. (2013;115(6):736-40.

Nijs J, George SZ, Clauw DJ, et al. Central sensitization in chronic pain conditions: Latest discoveries and their potential for precision medicine. Lancet Rheumatol 2021; 3:e383.

Ortega E, Garcı´a JJ, Bote ME et all. Exercise in fibromyalgia and related inflammatory disorders: known effects and unkown chances. Exerc Immunol Rev 2009:15:42–65.

Ortega E., Bote M. E., Giraldo E., Garcia J. J. Aquatic exercise improves the monocyte pro-and anti-inflammatory cytokine production balance in fibromyalgia patients. Scandinavian journal of medicine science in sports, 2012, 22.1: 104-112.

Özkan N. Fibromiyalji sendromunda bütüncül yaklaşım. BARNAT 2017;11(1): 12-19.

Przekop P, Haviland MG, Morton KR, Oda K, Fraser GE. Correlates of perceived pain-related restrictions among women with fibromyalgia. Pain Med. 2010 Nov;11(11):1698-706.

Salemi S, Rethage J, Wollina U, Michel BA, Gay RE, Gay S, Sprott H. (2003) Detection of interleukin 1beta (IL-1beta), IL-6, and tumor necrosis factor-alpha in skin of patients withWbromyalgia. J Rheumatol 30(1):146–50.

Sarchielli P.; Mancini M.L.; Floridi A.; Coppola F.; Rossi C.; Nardi K.; Acciarresi M.; Pini L.A.; Calabresi P. Increased levels of neurotrophins are not specific for chronic migraine: Evidence from primary fibromyalgia syndrome. J. Pain 2007, 8. (737–745.).

Sarzi-Puttini P, Atzeni F, Salaffi F, Cazzola M, Benucci M, Mease PJ. Multidisciplinary approach to fibromyalgia: what is the teaching? Best Pract Res Clin Rheumatol. 2011;25(2):311-319.

Sendur OF, Turan Y, Tastaban E, Yenisey C, Serter M. Serum antioxidants and nitric oxide levels in fibromyalgia: a controlled study. Rheumatol Int. 2009;29(6):629-33.

Wolfe F, Clauw DJ, Fitzcharles MA, Goldenberg DL, Häuser W, Katz RL, et al. 2016 Revisions to the 2010/2011 fibromyalgia diagnostic criteria. Semin Arthritis Rheum. 2016;46(3):319-329.

GENEL CERRAHİDE SİNİR HASARINA BAĞLI KOMPLİKASYONLAR

Ali Cihat YILDIRIM

- Kurum Bilgisi: Genel Cerrahi ABD, Tıp Fakültesi, Kütahya Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Kütahya/TÜRKİYE
- ORCID: 0000-0001-5379-2804
- Mail: dralicihatyildirim@gmail.com

İrem YILDIRIM

- Kurum Bilgisi: Nöroloji ABD, Tıp Fakültesi, Kütahya Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Kütahya/TÜRKİYE
- ORCID: 0000-0002-5623-7408
- Mail: iremkaftan@gmail.com

GİRİŞ

Genel cerrahi translasyonel tıp ve teknolojinin gelişmesi sayesinde son yirmi yılda büyük değişim geçirmiştir. Özellikle onkolojik cerrahide, cerrahi tekniğin anatomik ve embriyolojik planlarda uygulanmasının yaygınlaşması hasta sağ kalım oranlarında ciddi artışa yol açmıştır. Enerji cihazlarının kullanımı en sık gözlenen komplikasyonlardan olan kanama oranlarını azaltmıştır. Bununla birlikte uygulanan radikal ve küratif cerrahiler ile beraber özellikle ilgili dokuların sinir yapıları hasarlanabilmektedir. Bu durumda hastanın yaşam konforunda ciddi bozukluklar ortaya çıkabilir. Bu bölümde genel cerrahide en sık uygulanan ameliyatlarda görülen sinir hasarına bağlı komplikasyonlar ele alınmıştır.

Nöropraksi, travmatik periferik sinir hasarının en hafif şeklidir. Akson devamlılığı ve çevresindeki bağ dokularında bozulma olmaksızın yaralanma bölgesinde fokal segmental demiyelinizasyon ile karakterizedir. Bu durum sinir iletiminin engellenmesine ve geçici güçsüzlük veya paresteziye neden olur. Spontan remiyelinizasyonun ardından tam iyileşme beklenir-periferik sinir hasarı günümüzde klinisyenlerin kullandığı beş kategoriye ayrılmıştır. Sunderland, Seddon'un (1943) sınıflandırmasını fokal segmental demiyelinizasyon anlamına gelen Grade I; sağlam endonöriyum ile hasarlı akson anlamına gelen Grade II; sağlam perinöriyum ile hasarlı akson ve endonöriyum anlamına gelen Grade III; sağlam epinöriyum ile hasarlı akson, endonöriyum ve perinöriyum anlamına gelen Grade IV ve tam transeksiyon anlamına gelen Grade V olarak tanımlanmıştır (Biso & Munakomi, 2023).

Perioperatif yaralanmaların bir komplikasyonu olan nörapraksi, genellikle kompresyon yoluyla gerçekleşir. Uygunsuz perioperatif pozisyon ve/veya operasyon esnasında potansiyel sinir geçebilecek bölgelerin uygun şekilde korunamaması ana sebeplerdendir (Kumar ve ark., 2019).

Yıllık periferal sinir hasarı insidansı yılda 100.000 kişi başına 13 ila 23'tür (Sullivan ve ark., 2016). Travma merkezlerine kabul edilen hastalarda, hastaların %2 ila 3'ünde periferal sinir hasarı olduğu tahmin edilmektedir (Kouyoumdjian, Graça & Ferreira, 2017).

Çoğu periferik sinir bası yaralanması, genellikle sinirin dar anatomik açıklıklardan geçtiği bölgelerde meydana gelen Sınıf I veya nöropraksi kapsamına girer. Sıkışmalar akut veya kronik olabilir. Sinir sıkışması ve traksiyon yaralanmalarına yol açtığı öne sürülen mekanizmalar arasında, siniri ve kan akışını mekanik sıkışmaya karşı savunmasız hale getiren dar açıklıklar

ve yüzeysel sinir konumları bulunmaktadır. Kapalı bir kompartmanda artan basınç (yani kompartman sendromu), çevre dokunun traksiyonu, sinovyal doku hipertrofisi, tenosinovit, hematom, anevrizma, psödoanevrizma ve sinir veya kan damarının proksimalinde ödem veya yüksek hacimli lokal anestezik enjeksiyonu periferik sinir sıkışması veya yaralanmasına neden olabilmektedir (Biso & Munakomi, 2023).

A) Tiroid ve Paratiroid Cerrahisinde Nörolojik Komplikasyonlar

1)Rekürren laringeal sinir paralizisi: Rekürren laringeal sinir (RLS) vagus sinirinden (10. Kraniyal sinir) ayrılır ve boyun boyunca dolaylı bir seyre sahiptir. Krikotiroid kaslar hariç larinksin tüm intrinsik kaslarına innervasyon ve ses telleri seviyesinin altındaki larinkse duyu sağlar. Sağ RLS, vagustan T1-T2 seviyesi civarında dallanır, sağ subklavyan arterin altında dönerek posteriora doğru ilerler ve boyundan yukarı doğru hareket eder. Sol RLS anteriorda aort kemeri seviyesinde ortaya çıkar ve posteriorda aort kemerinin altında dönerek boyundan geri çıkar.

Rekürren laringeal sinirin seyirli yapısı göz önüne alındığında, patolojiye neden olabilecek birçok yaralanma olasılığı olan lokasyonu vardır ve sinirin yolu boyunca herhangi bir yerinde vokal fonksiyon bozukluğuna neden olabilir. En sık bahsedilen yaralanmalardan biri cerrahi sonrası izlenir. En sık, göğüs, boyun veya kafa tabanına yönelik herhangi bir cerrahi müdahale hasara yol açabilir. Bununla birlikte, en sık incelenen müdahaleler tiroidektomiler ve paratiroidektomilerdir. Bir çalışma, rekürren laringeal sinir yaralanmasına bağlı kalıcı, operasyonla ilişkili vokal kord felçlerinin yaklaşık % 1 oranında görüldüğünü göstermiştir. Ayrıca tiroid cerrahisi ve paratiroid cerrahisi sonrası RLS yaralanması insidansını sırasıyla %14 ve %7 olarak bildirmişlerdir.

RLS hasarının bir diğer yaygın nedeni de tümörlere ikincildir. Aslında, bir çalışmada laringeal olmayan malignitenin tüm tek taraflı vokal kord paralizilerinin % 24,7'sini oluşturduğu ve bunların %80'inin pulmoner veya mediastinal olduğu bulunmuştur.

Endotrakeal entübasyon da önemli sayıda RLS yaralanmasından sorumludur. Entübasyon sonrası RLS yaralanmasından şüphelenildiğinde, aritenoid dislokasyonunu da olası bir neden olarak düşünmek gerekir. Kitleler, cerrahi ve idiyopatik en yaygın nedenler arasında olsa da, viral hastalık, diyabetik nöropati ve travma da daha az sıklıkla bildirilmiştir.

Tek taraflı RLS yaralanması ile ilgili çok sayıda çalışmanın gözden geçirildiği bir makalede, cerrahi en yaygın neden olarak gösterilmiş ve çoğu çalışmada tüm RLS yaralanmalarının %30 ila 40'ının nedeni olarak belirtilmiştir. Tümörler, yaralanmaların yaklaşık %17 ila %32'sini oluşturan ikinci önde gelen nedendir. İdiyopatik nedenler tüm RLS yaralanmalarının yaklaşık %10 ila %27'si arasında gösterilmekte olup endotrakeal entübasyonlar tüm nedenlerin yaklaşık %7 ila %11'ini oluşturmaktadır.Tek taraflı vokal kord felcinin 2.267 vakasını inceleyen bir başka makalede, ilk üç neden cerrahi, kanser ve idiyopatik olup vakaların sırasıyla %36,9, %29,7 ve %20,9'unu oluşturmaktadır. Bu nedenle, rekürren laringeal sinir hasarı ve tek taraflı vokal kord felci beklendiği gibi benzer etiyolojilere sahip görünmektedir.

Tek taraflı paralizi; ses kısıklığı, ses perdesinde değişiklikler veya gürültülü solunumdan şikayet ederler. Bilateral RLS felci, hem sol hem de sağ rekürren laringeal sinirlerin etkilenmesi nedeniyle çok daha az yaygındır, ancak nefes alma ve yutma güçlükleri de dahil olmak üzere daha ciddi semptomlarla ortaya çıkabilir (Culp & Patel, 2023).

2)Superior Laringeal sinir paralizisi: SLS, vagus sinirinden nodoz ganglionun alt yarısının yakınında, juguler foramenin yaklaşık 36 mm altında ve karotis bifurkasyonunun 40 mm üzerinde dallanır. Daha sonra 1,5 cm kaudale doğru ilerler ve burada iç ve dış dallara ayrılır. Tirohyoid membranı delen iç dal supraglottik larinkse duyusal innervasyon sağlarken, motor innervasyon taşıyan dış dal krikotiroid kasa gider ve onu innerve eder. Sinirin seyrinde, özellikle "Cernea" tarafından ilk olarak tanımlanan süperior tiroid damarları ile ilişkili olarak bazı varyasyonlar vardır. Buna ek olarak, süperior konstriktör ile ilişkisi oldukça değişken olabilir, çünkü ilk olarak Friedman ve arkadaşları tarafından tanımlandığı gibi kasın tamamen yüzeyselinde, tamamen kasın içinde veya kısmen kasın içinde seyredebilir. Ek olarak, dış SLS dalından insan iletişim siniri olarak tanımlanan tiroaritenoid kasın orta kısmına bir bağlantı olduğuna dair raporlar vardır (Orestes & Chhetri, 2014).

Krikotiroid kasını innerve eden superior laringeal sinirin eksternal dalı (EBSLS) paratiroid ve tiroid cerrahisi sırasında, paratiroidektomi sırasında RLS'ye göre daha az risk altındadır. EBSLS, değişken bir ilişki içinde olsa da süperior tiroid arter ile yakından ilişkilidir. Sinir, tiroid ameliyatlarının %25 veya daha fazlasında rutin olarak görüntülenmez ve paratiroid cerrahisi sırasında daha az sıklıkla pozitif olarak tanımlanır, bu nedenle görülmediğinde bile yakınlığı dikkate alınmalıdır. Bezin yüzeyindeki üst tiroid kutbu

bölgesinde dikkatli diseksiyon, EBSLS'nin yaralanmasını en aza indirmeye yardımcı olabilir. Bir sinir stimülatörünün kullanılması da EBSLS'nin tanımlanmasında faydalı olabilir (Orloff, 2009).

B) Herni cerrahisi

1)İnguinal herni cerrahisinde sinir hasarları: İlioinguinal nevralji, alt karın ve üst uylukta sık görülen bir ağrı nedenidir ve genellikle alt karın ameliyatlarından sonra sinirin sıkışması veya yaralanmasından kaynaklanır. İlioinguinal sinir, transvers abdominis ve internal oblik kasların motor innervasyonundan sorumludur. Üst anteromedial uyluğun bir bölgesine duyusal innervasyon sağlar. Erkeklerde ayrıca skrotumun ön yüzeyine ve penis köküne duyusal innervasyon sağlar ve kadınlarda labia majora ve mons pubise duyusal innervasyon sağlar. İlioinguinal nevraljisi olan erkek veya kadın hastalar, sinirin beslediği bölgede ağrı, parestezi ve anormal duyudan şikayet edebilirler. Özellikle inguinal herni cerrahisinde sinir iki şekilde hasarlanabilir. Sinir travması vakalarında kısmi veya tam transeksiyon meydana gelebilir; sinirin tam transeksiyonu durumunda Wallerian dejenerasyonu izleyebilir. Tuzaklanma bölgesinde sinirde sıkışma ve düzleşme vardır. Sıkışma bölgesinin proksimalinde sinirde şişme meydana gelir. Net sonuç olarak, sinirin ilerleyici iskemisi sonucu, ağrı, his kaybı, erkeklerde skrotumun ön yüzeyinde ve penis kökünde veya kadınlarda labia majus ve mons pubiste kıl kaybı ve atrofik değişiklikler ve üst anteromedial uylukta küçük bir alan ve ilioinguinal sinir tarafından beslenen kaslarda güçsüzlük gözlenir (Elsakka, M Das & Allam, 2022).

İnguinal herni cerrahisinde en sık sinir hasarları anterior inguinal herni yaklaşımlarında bildirilir. Çoğunlukla ilioinguinal, iliohipogastrik ve genitofemoral sinirin genital dalında görülür ve sıklıkla uyuşma ve akut veya kronik ağrı şeklinde kendini gösterir). Dev inguinal hernide sinir basısına bağlı femoral sinir hasarı da bildirilmiştir. Bu sinir hasarında ek olarak kuadriseps güçsüzlüğü ve kuadriseps kasında atrofide oluşur (Lin ve ark., 2020).

2)Diğer potansiyel sinir hasarları: Posterior inguinal herni yaklaşımında laparoskopik onarımda mesh tespit edilirken obturator sinir hasarı bildirilmiştir (Haninec, Horak & Kaiser, 2013). Dev inguinal hernide sinir basısına bağlı femoral sinir hasarı bildirilmiştir

Özellikle kompleks insizyonel herni cerrahisinde başarılı sonuçlara yol açan TAR(Transversus abdominis release) tekniği veya posterior komponent

seperasyonu 2012 yılından beri uygulanmaktadır. Bu tekniğin önemli bir tuzağı, rektusu lateralden besleyen nörovasküler demetlerin bölünmesidir; bu da kas atrofisine, karın duvarı şişkinliklerine, tekrarlayan fıtıklara ve asimetriye yol açabilir (Siegal & Pauli, 2019).

C) Meme Cerrahisi

Meme cerrahisinde son yıllarda meme koruyucu cerrahi ve sentinel lenf nodu biyopsi örneklemesinin (SLNB) rutin uygulaması ile aksillar lenf nodu diseksiyon oranları (ALND) azalmıştır. Bununla birlikte aksilla diseksiyonu sırasında torasikus longus ve torakodorsal sinir hasarları görülebilmektedir.

Nodal dokunun diseksiyonu ve temizlenmesi sırasında aksilladaki ana motor ve duyu sinirlerinin yaralanması ağrı, parestezi ve zaman içinde değişken çözünürlüğe sahip motor defisitlere yol açabilir. Sinir hasarı insidansı ALND uygulanan hastalarda SLNB'ye kıyasla daha yüksektir; ancak SLNB yine de risk taşımaktadır. Bir prospektif çalışmada, meme kanseri için SLNB uygulanan hastaların %30'undan fazlasında ameliyattan 6 ay sonra duyusal defisit bildirilmiştir.

Uzun torasik sinir, servikal sinirin beşinci, altıncı ve yedinci köklerinden doğar, brakiyal pleksusun arkasından geçerek aksillaya girer ve serratus anterior kasını innerve etmek için lateral göğüs duvarının yüzeyine iner. Uzun ve yüzeysel seyri nedeniyle farklı seviyelerde hasara açıktır.

N. thoracicus longus yaralanmasında en sık görülen klinik özellik, serratus anterior kasının felcine bağlı olarak kanatlı skapula veya skapula alatadır. Skapula dengesizleşir ve geriye ve yukarıya doğru yer değiştirmiş gibi görünür. Skapulanın instabilitesi omuz ekleminde ağrıya, kas bozukluklarına veya tendinite, omuz abdüksiyonunda azalmaya, boyun ve üst sırt ağrısına neden olabilir ve abdüksiyon ve baş üstü aktivitelerle ilişkili olduğunda zayıflatıcı olabilir (Belmonte ve ark., 2015).

Torakodorsal sinir C6, C7 ve C8 köklerinden çıkar ancak baskın kökü C7'dir. Brakiyal pleksusun arka kordonunun bir dalı olarak görülür. Torakodorsal sinir, latissimus dorsi pedikülünü oluşturmak için inferior ve lateral olarak seyreder. Pedikülde, torakodorsal sinir torakodorsal arter ve vene yüzeyeldir.Sinir latissimus dorsi kasına tendinöz medial yüzeyinden girer. Demet latissimus dorsi kasının derin yüzeyinde bulunur ve alt sınırına kadar izlenir.Torakodorsal sinir, latissimus dorsi kasını innerve eden saf bir motor sinirdir

Meme rekonstrüktif cerrahisinde latissimus dorsi kası bir implantı örtmek veya meme hacmi oluşturmak için flep olarak kullanılabilir. Meme rekonstrüksiyonu için latissimus dorsi muskulokutanöz flep tekniklerinin komplikasyonları arasında omuzun zayıflaması, yara izi ve rekonstrükte edilen memenin istenmeyen hareketi yer alır. Torakodorsal sinirin transekte edilmesi veya korunması ya da sağlam bırakılması kararı konusunda kesin bir fikir birliği yoktur. Torakodorsal sinirin korunması, potansiyel implant dislokasyonu ile kas kontraksiyonuna neden olabilir. Torakodorsal sinirin korunduğu hastalarda latissimus dorsi kasında benzer derecede atrofi meydana gelir (Chu & Bordoni, 2023).

Mastektomi sırasında hasarlanabilecek diğer iki sinir ise ön torasik sinir ve interkostobrakial sinirdir. Modifiye radikal mastektomi, genellikle n thoracicus longus ve n. thoracodorsalis korunurken, ön torasik sinir ve interkostobrakial sinir kesilebilir ve budurum hastada üst medial kol uyuşması ve ağrıya yol açar (Huang ve ark., 2020).

D) Mide ve Özefagus Cerrahisi

Vagus sinir hasarı (VNI) antireflü cerrahisi uygulanan hastalarda görülebilen bir komplikasyonudur. Bu tür bir yaralanmanın fonksiyonel değişiklikleri ve sonuçları sistematik olarak araştırılmamış veya değerlendirilmemiştir ve bu nedenle klinik sonuçları belirsizliğini korumaktadır.Planlı vagotomiler sonrası gastrik staz (bulantı %15, kusma %4), diyare (%20-30) ve dumping sendromunun (%10) eşlik ettiği gösterilmiştir.Benzer şekilde iyatrojenik vagus hasarı sonrası da benzer etkiler görülebilir kontrolüne katkıda bulunabilir (Selwyn ve ark., 2016).

Son yıllarda bariatrik cerrahi prosedürlerin yaygınlaşmasıyla beraber bir çok periferik nöropatiye bağlı semptom ve komplikasyon ortaya çıkmıştır. Bariatrik cerrahi sonrası Periferal nöropati gelişimi için birden fazla etiyoloji öne sürülmüştür. Nöral hasar mekanizmaları arasında mekanik kompresyon ve mononöropatilerde tuzaklanma yer alabilir. Yine de, bu tür komplikasyonlar ishal, dumping sendromu veya bulantı ve kusma olsun ya da olmasın, hızlı ve belirgin erken kilo kaybı olan hastalarda daha sık görüldüğünden, patogenezlerindeki en önemli faktörler genellikle malabsorbsiyon veya uzun süreli kusmaya bağlı beslenme yetersizlikleri olarak tanımlanmaktadır (Riccò ve ark., 2019).

E) Kolorektal Cerrahi

Kolorektal cerrahi prosedürleri sırasında intraoperatif periferik sinir hasarı, ciddi bir komplikasyondur. Trendelenburg pozisyonu, uygun olmayan dolgulu kolçakların kullanımı ve aşırı omuz abdüksiyonu, laparoskopik prosedürler sırasında brakiyal pleksopati gelişimini teşvik edebilir. Açık kolorektal cerrahide sinir yaralanmaları daha az görülür. Genellikle litotomi pozisyonu ve otomatik ekartör sistemleri ile ilişkili femoral pleksus hasarı görülebilir (Colsa ve ark., 2016).

Pelvik sinirler, üriner ve cinsel işlevde rol oynayan sempatik ve parasempatik bileşenlerden oluşur. Ameliyat sırasında pelvik sinir hasarı riski cerrahi tekniğe ve altta yatan patolojiye bağlıdır; neoadjuvan radyoterapi, diseksiyon planlarını bozarak sinir hasar riskini artırır. Sempatik komponent, aortadaki inferior mezenterik arterin (IMA) bağlanması sırasında veya pelvik girimde diseksiyon yapılırken hasar görebilir. Parasempatik sinir hasarının olası yerleri perineal diseksiyon veya lateral pelvik duvar diseksiyonudur. Erkeklerde, prostat tabanındaki anterior rektal diseksiyon sırasında yaralanma riski daha yüksektir. Üriner bozukluklar arasında; nörojenik mesane, noktüri, stres inkontinans gözlenirken; seksüel bozukluklar arasında erektil impotans,retrograd ejakülasyon, disparoni gibi bulgular gözlenir (Nesargikar ve ark., 2010).

F) Hepatobiliyer Cerrahi

Pankreatoduodenektomi (PD) cerrahisinde cerrahların tercihine ve hastalığın boyutuna bağlı olarak sınır negatif rezeksiyon için çölyak aks, ortak hepatik arter ve superior mezenterik arter dahil olmak üzere büyük bir arteriyel sistem etrafında geniş yumuşak doku diseksiyonu gerektirir. Çok fazla yumuşak doku diseksiyonu (Genişletilmiş Whipple) visseral otonom sinirlerin cerrahi olarak denervasyonuna neden olabilir ve cerrahi sonrası sık gözlenen komplikasyonlardan olan gecikmiş mide boşalmasının nedenlerinden biri olabilir.

Duodenektomi sonrası yalnızca gastrik ve intestinal migratuar motor kompleks koordinasyonu bozulmaz.Ayrıca gastrointestinal motilite ile pankreatik sekresyon arasındaki koordinasyonu da bozduğu ve motilin, kolesistokinin, gastrin ve pankreatik polipeptid gibi plazma gastrointestinal hormonlarındaki döngüsel değişimleri ortadan kaldırdığı belirtilebilir. Ek olarak, nöral stimülasyonun geniş yumuşak doku diseksiyonu kaynaklı kopukluğu ve ikincil postoperatif enflamatuar etkiler, PD sonrası

patofizyolojik değişikliklere neden olabilir ve bu da postoperatif iyileşmede klinik bir gecikmeye yol açabilir (Kang & Lee, 2015).

KAYNAKLAR

Belmonte R, Monleon S, Bofill N, Alvarado ML, Espadaler J, Royo I. (2015). Long thoracic nerve injury in breast cancer patients treated with axillary lymph node dissection. Support Care Cancer, Jan;23(1):169-75.

Biso GMNR, Munakomi S. Neuroanatomy, Neurapraxia. [Updated 2022 Oct 24]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan-. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK557746/

Chu B, Bordoni B. Anatomy, Thorax, Thoracodorsal Nerves. [Updated 2023 Jul 24]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan-. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK539761/

Colsa Gutiérrez P, Viadero Cervera R, Morales-García D, Ingelmo Setién A. (2016). Intraoperative peripheral nerve injury in colorectal surgery. An update. Cir Esp, 94(3):125-36.

Culp JM, Patel G. (2023). Recurrent Laryngeal Nerve Injury. [Updated 2023 May 22]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; Jan-. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK560832/

Elsakka KM, M Das J, Allam AE. (2022). Ilioinguinal Neuralgia. Oct 10. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; Jan.

Haninec P, Horak L, Kaiser R. (2013). Obturator nerve injury in laparoscopic inguinal hernia mesh repair. Hernia, Dec;17(6):801-4.

Huang S, Qiu P, Chen W, Zhang Y, Luo K, Li J. (2020). Modified radical mastectomy for anterior thoracic nerve and intercostobrachial nerve protection (case report). Gland Surg, Apr;9(2):463-466.

Kang CM, Lee JH. (2015). Pathophysiology after pancreaticoduodenectomy. World J Gastroenterol, 21(19):5794-804.

Kouyoumdjian JA, Graça CR, Ferreira VFM. (2017). Peripheral nerve injuries: A retrospective survey of 1124 cases. Neurol India, May-Jun;65(3):551-555.

Kumar A, Shukla D, Bhat DI, Devi BI. (2019). Iatrogenic peripheral nerve injuries. Neurol India, Jan-Feb;67(Supplement):S135-S139.

Lin M, Long G, Chen M, Chen W, Mo J, Chen N. (2020). Giant recurrent left inguinal hernia with femoral nerve injury: a report of a rare case. BMC Surg, Jun 9;20(1):123.

Nesargikar PN, Kaur V, Cocker DM, Lengyel J. (2010). Consenting for pelvic nerve injury in colorectal surgery: need to address age and gender bias. Ann R Coll Surg Engl, 92(5):391-4.

Orestes MI, Chhetri DK. Superior laryngeal nerve injury: effects, clinical findings, prognosis, and management options. (2014). Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg, Dec;22(6):439-43.

Orloff Lisa A. (2009). Complications of Parathryoid Surgery. In:Complications in Head and Neck Surgery. Second Edition. Pages 517-528. Mosby.

Riccò M, Rapacchi C, Romboli A, Vezzosi L, Rubichi F, Petracca GL, Ferrari S, Valente M, Tartamella F, Marchesi F. (2019). Peripheral neuropathies after bariatric surgery. Preliminary results from a single-centre prospective study in Northern Italy. Acta Biomed, 90(3):259-265.

Selwyn van Rijn, Yvonne G.M. Roebroek, Jose M. Conchillo, Nicole D. Bouvy, Adrian A.M. Masclee. (2016). Effect of Vagus Nerve Injury on the Outcome of Antireflux Surgery: An Extensive Literature Review. Dig Surg, 33 (3): 230–239.

Siegal SR, Pauli EM. (2019) Posterior component separation/transversus abdominis release. Plastic and Aesthetic Research, 6: 25.

Sullivan R, Dailey T, Duncan K, Abel N, Borlongan CV. (2016). Peripheral Nerve Injury: Stem Cell Therapy and Peripheral Nerve Transfer. Int J Mol Sci, Dec 14;17(12).

İMMÜNOLOJİK ANALİZLERİ İNTERFERE EDEN FAKTÖRLER

F. Sinem HOCAOĞLU-EMRE

- Kurum Bilgisi: Tıbbi Biyokimya, TC Sağlık Bakanlığı İstanbul Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İstanbul/TÜRKİYE
- ORCID: 0000-0002-4861-2722
- Mail: hocaoglusinem@hotmail.com

GİRİŞ

Rosalyn Yalow ve Solomon A. Berson'ın 1977 Nobel Fizyoloji ve Tıp Ödülü'nü, insülin başta olmak üzere peptit yapılı hormonların kantitatif tespiti konusundaki çalışmaları ile almasını takiben, peptidlerin, proteinlerin ve hormonların düzeylerinin düşük konsantrasyonlarda dahi ölçümüne olanak veren yöntemler geliştirme çalışmaları halen devam etmektedir (Watts, G. (2011). Bu yöntemlerin duyarlılığını ve özgüllüğünü artırmaya yönelik kullanılan farklı yaklaşımlar, beraberinde ölçüm kalitesini ve laboratuvar analiz sonucunu etkileyebilecek farklı interferansları da ortaya çıkarmakta ve bunların saptanabilmesi ve sorunun çözülebilmesiyle ilgili çalışmalar da güncelliğini korumaktadır.

İmmünoanalizler, tam otomasyonda kullanıma olanak sağlaması, görece kısa analiz ve sonuç verme süresi, yüksek özgüllük ve hassasiyet nedeniyle farklı kimyasal yapıdaki çok sayıda analitin ölçümü için yaygın olarak kullanılan yöntemlerdir. Bunların ortak prensibi, ölçümü yapılacak analite yüksek özgüllük ve afiniteyle bağlayabilen antikorlar kullanılmasına dayanmaktadır.

Bir analit türü olarak hormonların immünolojik ölçümü için şu anda iki temel immünolojik test formatı kullanılmaktadır. Büyük moleküler ağırlıklı moleküller için genellikle bir katı faza (örneğin kuyucuk veya boncuk) bağlanan bir antikor ve bir işaretleyici molekülle etiketlenmiş bir antikorun bulunduğu immünometrik sandviç yöntemi kullanılırken, serbest yapıdaki hormonların veya daha küçük moleküler ağırlığa sahip moleküllerin ölçümü için kompetitif (yarışmalı) analiz yöntemleri kullanılmaktadır (Cox ve ark. 2012).

İmmünolojik analizler, birçok farklı interferans nedenlerine oldukça açık yöntemlerdir. Bunların en sık nedeni hemoliz olsa da, çok farklı ve spesifik interferans kaynakları da bulunmaktadır (Karin A. ve ark. 2023). İnterferans varlığı, hasta için yetersiz tanı ve tedavi, gecikmiş tanı, gereksiz ve maliyeti artırıcı araştırmalar gibi zarar verici sonuçlara yol açabilir.

İnterfere edici etkenlerin konsantrasyonları zamanla değişebilir, kimyasal reaksiyonun yapısına bağlı olarak yanlış negatif veya yanlış pozitif sonuçlara neden olabilirler, bireye ve analitik yönteme özgü olarak değişkenlik gösterebilirler.

İnterferans varlığı düşünüldüğünde, sürecin doğru yönetilmesi için çeşitli basamakların detaylı bir şekilde gözden geçirilmesine ihtiyaç

bulunmaktadır. Bunların ilki, olası bir preanalitik hata kaynağının varlığının araştırılmasıdır. Bu nedenle, farklı bir interferans kaynağı araştırmaya devam etmeden önce bu tür hataların araştırılması ve saptandığında ortadan kaldırılması gerekir. Preanalitik hatalar laboratuvarlarda en sık karşılaşılan hata tipidir ve genellikle dört ana kategori altında incelenirler (Wauthier ve ark. 2022):

1. Örnek alım sürecindeki hatalar (venöz staz, kan alınırken tüplerin hatalı sırada kullanılması, teste uygun olmayan antikoagülan tipi, tüpün yetersiz ya da fazla miktarda örnek ile doldurulması
2. Etiketleme, barkodlama veya kimliklendirmede yapılan hatalar
3. Örneğin taşınma sürecindeki hatalar (stabilite, ısı)
4. Örneğin hazırlanma sürecindeki hatalar (santrifüjleme, porsiyonlara ayırma)

Ek olarak, konsantrasyonları zamana bağlı olarak değişkenlik gösteren (diürnal ritme sahip) hormonların toplanma zamanı da göz önünde bulundurulmalıdır.

ACTH, kortizol, prolaktin, aldosteron ve testosteron bunların en önemlileridir. Adet döngüsü ve gebelik de birçok hormonun düzeyini etkilemektedir (Parikh ve ark. 2018). Bağlayıcı proteinlerin ve albüminin konsantrasyonlarının değişiklik gösterdiği durumlarda da bağlı, serbest ve toplam analit konsantrasyonlarının ölçümleri etkilenebilmektedir. Yenidoğan dönemi de, fetal ve plasental hormonların kalıntı etkileri nedeniyle hormonal durumun değerlendirilmesinde güçlüklere neden olabilen bir dönemdir (Ghazal ve ark. 2022).

Egzersiz ve stres, büyüme hormonu, prolaktin, kortizol ve renin gibi birçok hormonun üretimini ve salgılanmasını uyarabilir (Caplin A ve ark. 2002 & Kanaley JA ve ark. 2001). Kronik stres veya ameliyat gibi durumlar, transferrin ve ferritin gibi taşıyıcı proteinlerin düzeylerini etkileyebilir (Zdravkovic D., 1987). İnsülin, gastrin ve kalsitonin düzeyleri, gıda alımına bağlı olarak değişkenlik göstermektedir (Jonderko G. ve ark., 1990).

Yatar pozisyondan dik pozisyona geçiş, ultrafiltratın intravasküler kompartmandan ekstravasküler kompartmana geçişine neden olduğundan, uzun süre yatay pozisyonda yatan hastalardan elde edilen sonuçlar değerlendirilirken bu durum göz önünde bulundurulmalıdır. Postürden

etkilenen en önemli sistem renin-aldosteron-anjiyotensin sistemidir (Tuck ML ve ark. 1975).

Analitik süreçteki hatalar, dış kaynaklı (eksojen) veya iç kaynaklı (endojen) hatalar olarak sınıflandırılır. Dış kaynaklı hatalar, kalibratör veya reaktiflerin bozulması, hatalı pipetleme, yetersiz ya da aşırı düzeyde yıkama gibi analitik prosedürdeki sorunlar ile ilişkilidir. Bu hata kaynaklarının izlenebilmesi için, iç ve dış kalite kontrol materyallerinin sonuçlarından ve analizörün verdiği uyarılardan faydalanılabilinir.

İç kaynaklı hata kaynakları ise, analiz aşamasından önce tespit edilebilen hemoliz, ikter veya lipemi varlığı gibi hatalar ve tespiti çok daha güç ve ek analizler gerektiren heterofilik antikorlar, biyotin ve otoantikorların neden olduğu interferanslara bağlı olarak ortaya çıkmaktadır.

Antikor İnterferansı

Örnek içerisinde bulunan antikorların immünolojik testler ile interferansı sık karşılaşılan bir olgudur. Bu interfere edici antikorlar, birçok farklı antijen türüne bağlanabilen heterofilik antikorlar, romatoid faktör (RF), immünolojik testlerde kullanılan hayvandan üretilen antikorlara bağlanabilen antikorlar olan anti-hayvan antikorları (en sık bilineni, anti-fare antikorları olarak adlandırılan HAMA'lar) gibi proteinlerden veya vücudun kendi bileşenlerinden birine karşı oluşan ve sıklıkla otoimmün hastalıklarda gözlenen otoantikorlardan oluşmaktadır (Tate J&Ward G. 2004).

Endojen antikorlar kan transfüzyonu, enfeksiyon, immünoterapi, aşılamalar, anneden transfer ve çölyak hastalığı gibi durumlarda bağırsak kaynaklı olarak da ortaya çıkabilir (García-González E ve ark., 2015).

Endojen antikorlar, inkübasyon sürecinin bitiminde antijen-antikor kompleksinin ayrılmasını, ya da ölçülen sinyalin ortaya çıkmasını engelleyerek, hatalı yüksek veya düşük analit düzeylerinin saptanmasına neden olur.

Romatoid Faktörler (RF'ler)

RF'ler, heterofil antikorlar ile benzer mekanizmalar yoluyla immünolojik testlere müdahale edebilir. RF'ler ağırlıklı olarak insan IgG'sinin Fc kısmı ile etkileşime giren IgM izotipindedir, ancak fare IgG ile de reaksiyona girebilir. RF'ler romatoid artrit ve diğer otoimmün hastalıkları olan hastaların %70'inden fazlasında bulunur. RF konsantrasyonu enfeksiyon sırasında da artabilir. RF'ler ile reaksiyon sonusunda, analit değerleri hatalı

olarak düşük ya da yüksek olarak saptanabilmektedir (Tatarewicz S ve ark. 2010).

Heterofilik antikorlar

Heterofilik antikorlar, birçok farklı moleküle reaksiyona giren bir endojen antikor grubudur. Belirgin bir immünojene spesifik değillerdir. Otoimmün hastalıklar ve diğer inflamatuar hastalıklarla ilişkili olabilirler, ancak sağlıklı insanlarda daha az oranda bulunurlar. Hem kompetitif, hem-non-kompetitif yöntemlerde interferansa neden olurlarsa da, hem-non-kompetitif yöntemlerde daha sık interferans nedenidirler.

Bu antikorlar, herhangi bir immünojene maruz kalmaya gerek olmaksızın, doğal olarak oluşurlar ve IgG, IgM veya IgA izotipinde olabilirler. Çoğunlukla reaktif içerisindeki antikorların kristalize fragmanına (Fc) bağlansalar da, antikor üzerindeki farklı kısımlara bağlanabildikleri de gösterilmiştir (Bolstad N ve ark., 2013).

Anti-hayvan antikorları

İmmünolojik testleri interfere eden bazı antikorlar oldukça spesifiktir ve bağışıklık yanıtı olarak ortaya çıkmaktadır. Bunlar, sandviç tipi immünolojik testleri interfere edici özellik gösteren ve hatalı pozitif sonuç lara neden olan spesifik insan anti-hayvan antikorlarıdır (HAAA'lar). İnsan anti hayvan antikorları türe özgüdür ve hayvan proteinine akut veya kronik kronik maruziyetin ardından üretilir.

Bu antikorlar, genellikle ölçülecek analitinyokluğunda yakalama antikorlarını tespit antikorlarıyla çapraz bağlayarak hatalı pozitif sonuçlara neden olmaktadır. Genellikle hayvan ürünlerine maruz kaldıktan sonra, viral veya bakteriyel enfeksiyonlardan sonra, otoimmün hastalıklara bağlı olarak veya tanımlanmış herhangi bir neden olmadan ortaya çıkabilmektedirler. Bir HAAA tipi olan insan anti-fare antikorları (HAMA) birçok immünolojik analiz yönteminin fare monoklonal antikorlarını içermesi nedeniyle önemli bir sorun teşkil etmektedir (Kricka LJ ve ark., 1990; Madry N ve ark, 1997).

Oto-antikorlar

Otoantikorların etkileşimi, bazı analitlerin ölçümünü daha yaygın olarak interfere edebilmektedir. Otoantikorlar nispeten zayıf antikorlar olmasına rağmen, belirli antijenlere daha sıkı bağlanma ve heterofilik antikorlara göre daha sınırlı aktivite profilleri gösterme eğilimindedirler (Levinson SS. 1992).

Diferansiye tiroid karsinomlu hastalarda bulunabilen tiroglobulin otoantikorlarının interferansı, tiroglobulin ölçümünü önemli ölçüde sınırlandırmaktadır. Güncel immünometrik testlerden bazıları, bloke edici reaktifler kullanılarak anti-tiroglobulin antikorlarının müdahalesini en aza indirme hedefiyle tasarlanmış olsa da, bu yeni nesil analizler bile anti-tiroglobulin antikorlarının müdahalesinden tamamen arınmış değildir (Braunstein GD. 2022).

Kanca (Hook) Etkisi

Kanca (Hook) etkisi, sandviç tipi immünolojik testlerde çok yüksek hormon konsantrasyonlarının varlığına bağlı olarak ortaya çıkabilmektedir. Özellikle fizyolojik ve patolojik konsantrasyonlar arasındaki farkın çok yüksek düzeylerde olabildiği, prolaktinoma, tiroid karsinomu ve mo hidatiform gibi hormon salgılayan tümörlerin varlığında meydana gelir. Bu durumlarda, ortamdaki fazla miktardaki analit, yakalama ve sinyal antikorlarının farklı antijenlere (analite) bağlanmasına ve yıkama sonrasında ortadan kaldırılmasına neden olur. Bu da, daha düşük bir analit konsantrasyonu ile sonuçlanmaktadır (Ross GMS ve ark., 2020).

Kanca etkisi, fark edilmediğinde, ciddi oranda hatalı tanı ve tedavi süreçlerine neden olabileceğinden, hastanın bu gibi analitlerin sonuçları değerlendirilirken hastanın kliniği, tanısı ve analit düzeyinin sorgulanma nedeni (endikasyonu) göz önünde bulundurulmalıdır.

Kanca etkisi yalnızca sandviç tipi immünolojik testleri etkilediğinden ve örneğin seri dilüsyonu ve tekrarlı analizleri önerilmektedir. Kanca etkisinin olası etkisinin önlenebilmesi amacıyla, reaktif üreticileri, antikor düzeyini artırma, ya da analiz için gerekli örnek hacmini azaltma gibi çeşitli stratejiler ortaya koymuştur (Fernando SA& Wilson GS 1992).

İlaçlar

İlaçlar, ilgili analitle in vivo etkileşimler yoluyla veya immünolojik testte in vitro etkileşim yoluyla sonuçları etkileyebilir. Pek çok ilaç ve bunların metabolitleri, özellikle steroid hormonların düzeylerinin saptandığı immünolojik testlerde çapraz reaksiyona neden olabilmektedir. Oral kontraseptifler, östrojenik etkileri nedeniyle bağlanma proteinlerini n düzeylerini artırırken, iyot içeren bir antiaritmik olan Amiodaron, tiroid hormon düzeylerinin hatalı yüksek ya da düşük ölçümlerine neden olabilir Revet I ve ark., 2016). Kullanımları nadir de olsa, radyoizotop ve florofor

kullanımı mevcutsa, immünolojik testlerin sonuçları değerlendirilirken göz önünde bulundurulmalıdır (Tate J&Ward G, 2004).

. Makro-Tiroid Stimülan Hormon (TSH) ve Makro-Prolaktin Etkisi

Makro-TSH, ve makro-prolaktin,bu hormonların otoimmün antikorlar ile birleşmiş monomerlerinden oluşan ve dolaşımda bulunan büyük moleküler ağırlıklı formlarıdır (Larsen CB ve ark. 2021; Šostarić M ve ark., 2019). Kromatografik analizler, bunların çoğunlukla IgG'ye bağlı olarak bulunduğunu ortaya koymuştur. Renal filtrasyona uğrayan biyoaktif tiplerinden farklı olarak, vücutta birikerek hatalı yüksek ölçümlere neden olurlar. Hem makro-TSH, hem de makro-prolaktinin biyolojik olarak aktif olmadıkları düşünülmektedir. Dolayısıyla, hastanın kliniği ile uyumsuz TSH ve prolaktin ölçümlerinin varlığında, bu etki düşünülmeli ve farklı bir yöntem kullanılarak ya da polietilenglikol (PEG) ile çöktürme yöntemi ile bu fraksiyonun ayrımı sağlanarak yeniden analiz gerçekleştirilmelidir.

Jel filtrasyon kromatografisi, makro-prolaktin varlığının saptanmasında altın standart yöntem olmasına rağmen, zaman alıcı ve emek yoğun bir yöntemdir. Ancak, PEG kullanarak çöktürme, makro-prolaktinin saptanmasında basit, ucuz ve hızlı bir yöntemdir. Serum numunesinin bir kısmına %25 konsantrasyonda PEG eklenir ve PEG ile muamele edilmiş numune kısa bir süre için inkübe edilir. Daha sonra makro-prolaktinin çökeltilmesi için santrifüjlenir. Santrifüjlemeden sonra, çökelmiş prolaktini içeren süpernatan, çökelmemiş serum numunesi ile birlikte analiz edilir. PEG ile çöktürme sonrası %40'tan az iyileşme, makro-prolaktin varlığı için güvenilir bir tanı kriteri olarak kabul edilmektedir Richa V ve ark., 2010).

Paraproteinler

Paraproteinler antikor bağlanmasını etkileyerek immünolojik testleri interfere edebilir. Serum protein elektroforezinde monoklonal bantları bulunan bireylerde, immünolojik testlerin sonuçları değerlendirilirken bu duruma dikkat edilmelidir. Farklı bir analiz yöntemi veya farklı bir üreticinin yöntemi kullanılarak analiz, bu gibi durumlarda daha doğru değerlendirme sağlayabilir (LeGatt DF&Higgins TN, 2015).

Biotin Etkisi

B7 veya H vitamini olarak da bilinen Biyotin, yağ asidi sentezinde, glukoneogenezde ve sitrik asit döngüsünde yer alan çeşitli karboksilazlar

tarafından karboksil gruplarının transferinde görev alan bir koenzimdir ve suda çözünebilen bir vitamindir. Streptomyces avidinii kaynaklı bir protein olan Streptavidin, güçlü bir afinite ile biyotine bağlanır. Bu etkileşim, doğadaki en güçlü kovalent olmayan etkileşimlerden biridir ve western blot, akım sitometrisi, immünohistokimya ve immünolojik testler dahil olmak üzere çeşitli analitik yöntemlerde kullanılmaktadır. Biyotin-streptavidin bazlı immünolojik analizler, biyotin interferansına açıktır.

Sandviç yöntemi prensibi ile gerçekleştirilen bir immünolojik analizde, ortamda yüksek düzeylerde bulunan biyotin, streptavidin bağlanma bölgelerini işgal eder ve analit-antikor sandviç kompleksinin bağlanmasını önleyerek hatalı düşük sonuçların elde edilmesine neden olur. Endojen analitin biyotinlenmiş antikor bağlanma bölgeleri için işaretli analit (sinyal kaynağı) ile yarıştığı kompetitif immünolojik analizlerde ise, aşırı biyotin seviyeleri hatalı yüksek test sonuçlarına neden olur. Bunun nedeni, ortamdaki fazla biyotinin, antikor işaretli analitin ve antikor-analit etkileşiminin streptavidin kaplı katı faza bağlanmasını engellemesidir. Bağlanmamış antikorlar yıkama aşamasında uzaklaştırılır, böylece mevcut endojen analitin konsantrasyonunu gösteren sinyal ortadan kaldırılır. Endojen analitin serum konsantrasyonu sinyal yoğunluğuyla ters orantılı olduğundan, bu durum hatalı olarak yüksek değerlerle sonuçlanır.

Biotinin özellikle tiroid fonksiyon testleri ile olan interferansı yaygın olarak bilinen bir durumdur ve çeşitli vaka raporlarında belgelenmiştir. Bu durum, tiroid ilaçlarının başlanması veya dozlarının ayarlanması için tiroid fonksiyon testi sonuçlarına bağımlı olunması nedeniyle tiroid bozukluklarının yanlış teşhisine veya hastalığın sürecinin klinik olarak yanlış yönetilmesine yol açmıştır.

Yakın zamana kadar bu durumun nadir olarak ortaya çıktığı düşünülmesine rağmen, saç, cilt ve tırnak besleyici yüksek düzeylerde biyotin içeren multivitaminlerin popülerlik kazanması ile birlikte, biyotin giderek artan bir interferans kaynağı olarak karşımıza çıkmaktadır. Bu nedenle, laboratuvar personeli ve klinisyenler, belirli hasta gruplarında (örneğin deneysel olarak yüksek düzeyde biyotin içerikli katkılar alan multipl sklerozlu hastalar) veya genel klinik tabloya uymayan sonuçların varlığında biyotin etkileşimi riskinin farkında olmalıdır. Biotinin yarılanma ömrü yaklaşık 2 saat olmasına rağmen, biyotin'in laboratuvar testleri üzerindeki olumsuz etkileri günlerce sürebileceğinden, örnek alımından en az 2 gün önce biyotin almaktan kaçınmak gerekmektedir. Bekleme süresi ayrıca doza, biyotin kullanım

süresine ve pediatrik hastalar, böbrek kapasitesi gibi bireysel faktörlere de bağlıdır. Bu durumlarda, biyotin-streptavidin kompleksi içermeyen farklı bir immünolojik analiz yöntemi kullanan bir üreticinin reaktifleri ile analiz daha doğru sonuçlar ortaya koyacaktır (Kabiri P ve ark., 2021; Li D ve ark., 2017; Luong JHT& Vashist SK, 2019; Zhang Y ve ark., 2020; Liu D ve ark., 2022).

Anti-Streptavidin Antikor Etkisi

Streptavidin, Streptomyces avidinii tarafından üretilen bir proteindir ve Biyotin'i çok yüksek özgüllük ve afiniteyle bağlama yeteneğine sahiptir. Bu nedenle, biyotin-streptavidin etkileşimi sandviç ve kompetitif in vitro immünolojik testlerde immobilizasyon sistemi olarak yaygın şekilde kullanılmaktadır.

Anti-streptavidin interferansı, biyotin interferansı ile birçok ortak özelliğe sahiptir. Ancak, anti-streptavidin interferansı endojen kaynaklı olduğundan ve uzun süre devam edebildiğinden biyotinde olduğu gibi, bir kesilme dönemi bu etkiyi ortadan kaldırmayacaktır. Hastanın serumunun biyotin-streptavidin etkileşimini kullanmayan başka bir platformla test edilmesi, bu interferansın tanımlanabilmesi amacıyla kullanılabilir. PEG ile çökeltme, kan örneklerinin streptavidin mikropartikülleri ile ön işleme tabi tutulması, heterofilik bloklama, Protein-A sefaroz gibi yöntemler bu interferansın ortaya konulmasında etkili olabilmektedir. Ancak bu yöntemlerin, günlük rutin pratikte uygulanabilirliği oldukça zordur (Verougstraete ve ark., 2020; Rulander ve ark., 2013).

Tablo 1. İmmünolojik testlerde interferansa neden olan preanalitik hata kaynakları

Örnek alım sürecindeki hatalar	• Venöz staz, • Hatalı tüp sırası • Test için uygun olmayan antikoagülan içeren tüp kullanımı • Yetersiz veya fazla miktarda örnek alımı
Etiketleme, barkodlama veya kimliklendirmede yapılan hatalar	
Örneğin taşınma sürecindeki hatalar	• Stabilite koşullarına uyulmaması • Analit tipi için uygun ısı sağlanmaması
Örneğin hazırlanma sürecindeki hatalar	• Hatalı hızda ve sürede santrifüjleme • Porsiyonlara ayırma sırasındaki hatalar
Örnek alım zamanındaki hatalar	• Diürnal ritme sahip analitlerin günün uygun olmayan bir döneminde elde edilen örnekte analizi
Özellikli dönemler	• Adet dönemi • Gebelik • Yenidoğan dönemi
Postür	• Postüre bağlı olarak değişkenlik gösteren analitlerin alımında bu duruma dikkat edilmemesi, ya da örnek alımının yatar/ayakta pozisyonda yapıldığının belirtilmemesi

Tablo 2. İmmünolojik testlerde interferansa neden olan hata kaynakları

Analiz Aşamasından Önce Tespit Edilebilen	**Analiz Aşamasından Önce Tespit Edilemeyen**
Hemoliz	Bozuk kalibratör veya reaktif kullanımı
Lipemi	Hatalı pipetleme
İkter	Yetersiz ya da aşırı düzeyde yıkama
	Analiz için uygun olmayan ortam ısı koşulları
	Heterofilik antikorlar
	Anti-hayvan antikorları
	Oto-antikorlar
	Hook (kanca) etkisi
	Makrokompleksler
	Paraproteinler
	Biyotin etkisi
	Anti-Streptavidin Antikor Etkisi

KAYNAKLAR

Bolstad N, Warren DJ, Nustad K. Heterophilic antibody interference in immunometric assays. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. 2013 Oct;27(5):647-61. doi: 10.1016/j.beem.2013.05.011.

Braunstein GD. Spurious Serum Hormone Immunoassay Results: Causes, Recognition, Management. touchREV Endocrinol. 2022 Nov;18(2):141-147. doi: 10.17925/EE.2022.18.2.141.

Caplin A, Chen FS, Beauchamp MR, Puterman E. The effects of exercise intensity on the cortisol response to a subsequent acute psychosocial stressor. Psychoneuroendocrinology. 2021 Sep;131:105336.

Cox KL, Devanarayan V, Kriauciunas A, et al. Immunoassay Methods. 2012 May 1 [Updated 2019 Jul 8]. In: Markossian S, Grossman A, Brimacombe K, et al., editors. Assay Guidance Manual [Internet]. Bethesda (MD): Eli Lilly & Company and the National Center for Advancing Translational Sciences; 2004-.

Fernando SA, Wilson GS. Studies of the 'hook' effect in the one-step sandwich immunoassay. J Immunol Methods. 1992 Jul 6;151(1-2):47-66.

García-González E, Aramendía M, Álvarez-Ballano D, Trincado P, Rello L. Serum sample containing endogenous antibodies interfering with multiple hormone immunoassays. Laboratory strategies to detect interference. Pract Lab Med. 2015 Nov 27;4:1-10.

Ghazal K, Brabant S, Prie D, Piketty ML. Hormone Immunoassay Interference: A 2021 Update. Ann Lab Med. 2022 Jan 1;42(1):3-23.

Jonderko G, Jonderko K, Gołab T. Effect of calcitonin on gastric emptying and on postprandial gastrin and insulin release in patients with type I gastric ulcer. Neth J Med. 1990 Aug;37(1-2):11-6.

Kabiri P, Weiskirchen R, van Helden J. The biotin interference within interference suppressed immunoassays. J Clin Lab Anal. 2021 Sep;35(9):e23940.

Kanaley JA, Weltman JY, Pieper KS, Weltman A, Hartman ML. Cortisol and growth hormone responses to exercise at different times of day. J Clin Endocrinol Metab. 2001 Jun;86(6):2881-9.

Karin A, Higgins V, Miller J, Brinc D, Kulasingam V, Selvaratnam R. Evaluation of hemolysis, lipemia, and icterus interference with common clinical immunoassays. Clin Chem Lab Med. 2023 Jan 13;61(6):1035-1045.

Kricka LJ, Schmerfeld-Pruss D, Senior M, Goodman DB, Kaladas P. Interference by human anti-mouse antibody in two-site immunoassays. Clin Chem. 1990 Jun;36(6):892-4.

Larsen CB, Petersen ERB, Overgaard M, Bonnema SJ. Macro-TSH: A Diagnostic Challenge. Eur Thyroid J. 2021 Mar;10(1):93-97. doi: 10.1159/000509184.

LeGatt DF, Higgins TN. Paraprotein interference in immunoassays. Ther Drug Monit. 2015 Jun;37(3):417.

Levinson SS. Antibody multispecificity in immunoassay interference. Clin Biochem. 1992 Apr;25(2):77-87. doi: 10.1016/0009-9120(92)80048-l.

Li D, Radulescu A, Shrestha RT, Root M, Karger AB, Killeen AA, Hodges JS, Fan SL, Ferguson A, Garg U, Sokoll LJ, Burmeister LA. Association of Biotin Ingestion With Performance of Hormone and Nonhormone Assays in Healthy Adults. JAMA. 2017 Sep 26;318(12):1150-1160. doi: 10.1001/jama.2017.13705

Liu D, Gebreab YB, Hu J, Zhou L, Zhang N, Tong H, Chen B, Wang X. Development and Evaluation of an Anti-Biotin Interference Method in Biotin-Streptavidin Immunoassays. Diagnostics (Basel). 2022 Jul 16;12(7):1729. doi: 10.3390/diagnostics12071729.

Luong JHT, Vashist SK. Chemistry of Biotin-Streptavidin and the Growing Concern of an Emerging Biotin Interference in Clinical Immunoassays. ACS Omega. 2019 Dec 18;5(1):10-18.

Madry N, Auerbach B, Schelp C. Measures to overcome HAMA interferences in immunoassays. Anticancer Res. 1997 Jul-Aug;17(4B):2883-6.

Parikh TP, Stolze B, Ozarda Y, Jonklaas J, Welsh K, Masika L, Hill M, DeCherney A, Soldin SJ. Diurnal variation of steroid hormones and their reference intervals using mass spectrometric analysis. Endocr Connect. 2018 Dec;7(12):1354-1361.

Revet I, Boesten LSM, Linthorst J, Yildiz E, Janssen JW, de Rijke YB, Albersen A. Misleading FT4 measurement: Assay-dependent antibody interference. Biochem Med (Zagreb). 2016 Oct 15;26(3):436–43.

Richa V, Rahul G, Sarika A. Macroprolactin; a frequent cause of misdiagnosed hyperprolactinemia in clinical practice. J Reprod Infertil. 2010 Oct;11(3):161-7.

Ross GMS, Filippini D, Nielen MWF, Salentijn GI. Unraveling the Hook Effect: A Comprehensive Study of High Antigen Concentration Effects in Sandwich Lateral Flow Immunoassays. Anal Chem. 2020 Dec 1;92(23):15587-15595. doi: 10.1021/acs.analchem.0c03740.

Šostarić M, Bokulić A, Marijančević D, Zec I. Optimizing laboratory defined macroprolactin algorithm. Biochem Med (Zagreb). 2019 Jun 15;29(2):020706.

Tatarewicz S, Miller JM, Swanson SJ, Moxness MS. Rheumatoid factor interference in immunogenicity assays for human monoclonal antibody therapeutics. J Immunol Methods. 2010 May 31;357(1-2):10-6.

Tate J, Ward G. Interferences in immunoassay. Clin Biochem Rev. 2004 May;25(2):105-20.

Tuck ML, Dluhy RG, Williams GH. Sequential responses of the renin-angiotensin-aldosterone axis to acute postural change: effect of dietary sodium. J Lab Clin Med. 1975 Nov;86(5):754-63.

Verougstraete N, Berth M, Vaneechoutte M, Delanghe J, Callewaert N. Interference of anti-streptavidin antibodies in immunoassays: a very rare phenomenon or a more common finding? Clin Chem Lab Med. 2020 Sep 25;58(10):1673-1680. doi: 10.1515/cclm-2019-1064.

Watts, G. (2011). Rosalyn Sussman Yalow. The Lancet, 378(9786), 122.

Wauthier L, Plebani M, Favresse J. Interferences in immunoassays: review and practical algorithm. Clin Chem Lab Med. 2022 Mar 18;60(6):808-820.

Zdravkovic D. Changes in serum ferritin following surgical trauma. Eur J Haematol. 1987 Jan;38(1):60-2.

Zhang Y, Wang R, Dong Y, Huang G, Ji B, Wang Q. Assessment of biotin interference in thyroid function tests. Medicine (Baltimore). 2020 Feb;99(9):e19232.

DİYABETİK AYAK

Sezai ÖZKAN

- Kurum Bilgisi: Ortopedi ve Travmatoloji,Tıp Fakültesi,Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi, Van/TÜRKİYE
- ORCID: 0000-0003-4444-6939
- Mail: doktorsezai@hotmail.com

GİRİŞ

Diyabetik ayak, diyabetin en önemli ve yıkıcı komplikasyonlarından biridir ve diyabetli bir hastada alt ekstremitede nöropati ve/veya periferik arter hastalığı ile ilişkili ülserasyondan etkilenen ayak olarak tanımlanır. Diyabetik popülasyonda diyabetik ayak ülseri prevalansı %4-10'dur; bu durum yaşlı hastalarda daha sık görülür. Diyabetli tüm hastaların yaklaşık %5'inde ayak ülseri öyküsü olduğu tahmin edilirken, diyabetik hastaların yaşam boyu bu komplikasyonu geliştirme riski %15'tir (Moxey PW ve ark.,2011). Diyabetik ayak ülserleri önemli morbidite ve mortalite ile ilişkilidir ve zamanında tanınıp tedavi edilmezse daha sonra hastaneye kaldırılmaya ve alt ekstremite amputasyonuna yol açabilir. Nöropatik yaraların 20 haftalık bir sürede iyileşme olasılığı daha yüksekken, nöroiskemik ülserler daha uzun sürer ve daha sıklıkla uzuv amputasyonuna yol açar (Katsilambros N ve ark.,2010). Alt ekstremitedeki travmatik olmayan amputasyonların %40-70'inin diyabetli hastalarda meydana geldiği bildirilmiştir. Ayrıca birçok çalışma diyabetik hastalarda yapılan amputasyonların yaklaşık %85'inden önce ayak ülserlerinin oluştuğunu bildirmiştir (Moxey PW ve ark.,2011).

Ayak ülseri ve uzuv amputasyonu riski yaşla ve diyabetin süresiyle birlikte artar. Hastanın yaşam kalitesi üzerindeki olumsuz etkisi ve bununla bağlantılı olarak sağlık sistemi üzerindeki ekonomik yük göz önüne alındığında, diyabetik ayağın önlenmesi çok önemlidir.

Ayak ülserasyonu için en önemli risk faktörleri diyabetik nöropati, periferik arter hastalığı ve buna bağlı ayak travmalarıdır. Diyabetik nöropati, diyabetik ayak ülserlerinin neredeyse %90'ında ortak faktördür (Prompers L ve ark.,2008). Diyabetteki sinir hasarı motor, duyu ve otonomik lifleri etkiler. Motor nöropati kas güçsüzlüğüne, atrofiye ve pareziye neden olur. Duyusal nöropati, koruyucu ağrı, basınç ve ısı hissinin kaybına yol açar. Otonomik fonksiyon bozukluğu vazodilatasyona ve terlemenin azalmasına neden olur, bu da cilt bütünlüğünün kaybına neden olur ve mikrobiyal enfeksiyona karşı savunmasız bir bölge sağlar (Brem H ve ark.,2004).

Periferik arter hastalığı diyabetli hastalarda 2-8 kat daha sık görülür, daha erken yaşta başlar, daha hızlı ilerler ve genellikle genel popülasyona göre daha şiddetli olur. Genellikle diz ile ayak bileği arasındaki segmentleri etkiler. Kardiyovasküler hastalık için bağımsız bir risk faktörü olduğu kadar ayak ülserasyonunun sonucunun da bir belirleyicisi olduğu kanıtlanmıştır. Küçük yaralanmalar bile, özellikle enfeksiyonla komplike olduğunda, ayaktaki kan ihtiyacını artırır ve yetersiz kan akışı ayak ülserasyonuna yol açarak potansiyel

olarak ekstremite amputasyonuna yol açabilir. Ayak ülserlerinin çoğunluğu, özellikle yaşlı hastalarda, karışık etiyolojiye (nöroiskemik) sahiptir (Williams KJ ve ark.,2017).

Diyabetli kişilerde periferik damar hastalığı gelişme riski yüksektir; bu nedenle, alt ekstremitelerdeki kan dolaşımının değerlendirilmesi için dorsalis pedis, posterior tibial, popliteal ve yüzeyel femoral arterlerde iki taraflı nabızların palpasyonu gereklidir. Periferik damar hastalığına bağlı olarak bir uzuvdaki yetersiz perfüzyon, ülserin iyileşme sürecini önemli ölçüde etkileyebilir ve sıklıkla enfeksiyona duyarlı, iyileşmemiş kronik ülserlerle sonuçlanır. Periferik diyabetik nöropatili hastalarda ayaklardaki his kaybı, o anda fark edilmeyen iç (nasır, tırnak, ayak deformitesi) veya dış nedenlerden (ayakkabı, yanık, yabancı cisim) kaynaklanan tekrarlayan küçük yaralanmalara neden olur.

Düztabanlık, halluks valgus, pençe parmaklar, Charcot nöroartropatisi ve çekiç ayak gibi yapısal ayak deformiteleri ve anormallikleri, anormal plantar basınçlara katkıda bulunduklarından ve dolayısıyla ülserasyona yatkın hale geldiklerinden diyabetik ayak ülserlerinin oluşumunda önemli bir rol oynar.

Ayak ülserasyonu için diğer risk faktörleri arasında daha önce ayak ülseri veya ampütasyon öyküsü, görme bozukluğu, diyabetik nefropati, kötü glisemik kontrol ve sigara içimi yer alır. Bazı çalışmalar, diyabetli erkeklerde ayak ülserinin kadınlara göre daha yaygın olduğunu göstermiştir. Düşük sosyoekonomik durum, sağlık hizmetlerine zayıf erişim ve eğitim seviyesinin düşük olması gibi sosyal faktörlerin de daha sık ayak ülseri ile ilişkili olduğu kanıtlanmıştır (Williams KJ ve ark.,2000).

Sistematik bir inceleme, multidisipliner bir ekip bakım modelinin başlatılmasının, çalışmaların %94'ünde (33'ün 31'i) majör amputasyonların azalmasıyla sonuçlandığını göstermiştir. Diyabetli hastalarda ayak ülserlerinin gelişiminde birçok faktör rol oynamaktadır. En önemli iki risk faktörü periferik nöropati (duyusal, motor ve otonomik) ve periferik vasküler hastalıktır (PVD). Travma aynı zamanda ülserasyonun gelişiminde de önemli bir rol oynar; Batılı ülkelerde travmanın en yaygın nedeni ayağına tam oturmayan ayakkabılardır. Motor nöropati ayağın şeklinde yapısal değişikliklerle sonuçlanır; dolayısıyla birçok standart ayakkabı diyabetli hastalar için uygun değildir. Duyusal nöropati hastanın duyusal farkındalığını azaltır ve bu nedenle hasta ayakkabının ayağına tam oturmadığını fark edemez, bu da basınç yaralanmalarına neden olur (Bus SAve ark.,2016).

Motor nöropati tipik olarak içsel gücün kaybı olarak ortaya çıkar. Ayak kasları, ayak parmaklarının pençelenmesine ve orta ayağın mimarisinde değişikliklere ve ardından metatars başları üzerinde basıncın yeniden dağıtılmasına neden olur. Otonom nöropati, artan cilt atrofisi, kuru veya aşırı nemli cilt, bacaklarda kıl dökülmesi ve çıkıntılı/kırılgan ayak tırnakları yoluyla ayak ülserasyonuna katkıda bulunabilir. Orta ila şiddetli duyu kaybı olan diyabetli hastaların, ayak ülserlerini geliştirme olasılığı yedi kat daha fazladır (Calhoun JH ve ark.,1988). Nöropatinin diğer sonuçları arasında propriyosepsiyon kaybı nedeniyle zayıf denge, terlemenin azalması ve ciltte çatlaklar ve fissürler gelişebilen, diyabetik ayak ülseri gelişme riskini artıran kuru cilt yer alır (Boulton AJ, 2014).

Diyabetik ayak ülserleri şu şekilde tanımlanır: periferik diyabetik nöropati varlığında ve iskemi yokluğunda nöropatik; hastada periferik arter hastalığı mevcutsa ancak diyabetik periferik nöropati yoksa iskemik; nöropati ve iskemi bir arada mevcutsa nöroiskemik olarak tanımlanabilir. Bu oldukça kaba sınıflandırmanın dışında, ayak ülserlerinin yaygınlığına, boyutuna ve derinliğine, konumuna, enfeksiyon varlığına ve iskemiye göre sınıflandırmak için birçok çaba sarf edilmiştir. Meggitt-Wagner sınıflandırması, ayak ülserleri için en popüler onaylanmış sınıflandırmalardan biridir (**Tablo 1**). Diyabetik ayak ülserleri için başka sınıflandırma sistemleri de önerilmiş ve doğrulanmıştır (Game FL ve ark.,2011).

Tablo 1: Diyabetik ayak ülserlerinde Meggit-Wagner sınıflaması

Grade 0	Tamamen epitelize ülseratif lezyon
Grade 1	Yüzeysel, tam kat ülser dermise sınırlı, subkutan alana uzanmıyor
Grade 2	Osteomiyelit veya apse oluşumu olmaksızın deri altı ülseri (kemik ve tendon açıkta olabilir)
Grade 3	Osteomiyelit veya apse oluşumuyla birlikte derin ülserler
Grade 4	Ayak parmaklarında veya ön ayakta lokalize nekroz
Grade 5	Ayakta yaygın nekroz (pantalar)

Diyabetik ayak ülseri değerlendirmesi için hangi yöntem kullanılırsa kullanılsın, tüm sınıflandırma sistemleri doğru tedavi seçimini kolaylaştırmayı ve ülserin iyileşme sürecinin güvenilir bir şekilde izlenmesini amaçlamalı, aynı zamanda multidisipliner yaklaşım için bir iletişim aracı olarak hizmet etmelidir.

Tedavi

Enfeksiyon ülserasyonun bir sonucu olarak ortaya çıkar ve bunun bir nedeni değildir. Genel olarak çoğu diyabetik ayak enfeksiyonu polimikrobiyaldir ve geniş spektrumlu antibiyotik tedavisi gerektirir. Hafif ile orta dereceli diyabetik ayak enfeksiyonlarının tedavisi, başlangıçta oral geniş spektrumlu antibiyotiklerin kullanımını içerir; bu antibiyotikler daha sonra derin doku kültürü sonuçlarına göre daraltılır. Selülit ve osteomiyelit dahil ciddi enfeksiyonlar, nekrotik dokunun acil debridmanı ile birlikte başlangıçta IV antibiyotik gerektirir. Enfeksiyonun klinik belirtileri çözülene kadar antibiyotiklere devam edilmelidir. Hiperglisemi yara iyileşmesini bozduğu için glisemik kontrolün optimizasyonu çok önemlidir (Moxey PW ve ark.,2011). Enfeksiyonsuz nöropatik ülserler, ülser etrafındaki kallus dokusunun çıkarılması ve basıncın etkili bir şekilde azaltılması ile en iyi şekilde tedavi edilir. Yara iyileştikten sonra, skar dokusu oluşumunun gelecekteki ağırlık taşımayı tolere edebilmesini sağlamak için yükten kurtarmanın dört hafta daha devam edilmesi önerilir. Uygun ayakkabıların ömür boyu kullanımı ve hasta eğitimi, ülserasyonun sürekli olarak önlenmesi için hayati öneme sahiptir. Temel öneriler şunları içerir: tesadüfi travmalardan kaçınmak için her zaman ayakkabı giymek, erken ülserasyonu erkenden fark etmek için her gece kendi kendine ayak kontrolü yapmak ve ayak ölçüsüne göre ayakkabı kullanmaktır. Bir hasta herhangi bir tür diyabetik ayak enfeksiyonu geçirdiğinde, ilerde ülserasyon riski daha yüksektir ve düzenli olarak ayak muayenelerini yaptırmalıdır.

Diyabetik ayak ülseri tedavisi için altın standart, yaranın debridmanını, enfeksiyonun yönetimini, endike olduğunda revaskülarizasyon prosedürlerini ve ülserin yükünün hafifletilmesini içerir. Hiperbarik oksijen tedavisi, gelişmiş yara bakım ürünlerinin kullanımı ve negatif basınçlı yara tedavisi (NPWT) gibi ek tedaviler olarak başka yöntemlerin de faydalı olduğu öne sürülmüştür (Game ve ark., 2011).

Tüm kronik yaralarda yüzeysel kalıntıları ve nekrotik dokuları uzaklaştırmak için debridman yapılmalıdır. Granülasyon dokusunun üretimini artırmak amacıyla cerrahi, enzimatik, biyolojik ve otoliz yoluyla yapılan debritmanlar yara iyileşmesine katkıda bulunur. “Keskin yöntem” olarak da bilinen cerrahi debridman neşterlerle yapılır ve hiperkeratoz ve ölü dokuyu ortadan kaldırmada hızlı ve etkilidir. Kırmızı veya koyu pembe (granülasyon dokusu) görünümü olan sağlıklı dokunun korunmasına özellikle dikkat edilmelidir. Ucu 45° açıyla işaretlenmiş bir neşter bıçağı kullanılarak, yara

kenarlarının düzleştirilmesiyle sağlıklı bir kanayan ülser yatağı oluşana kadar tüm cansız dokular çıkarılmalıdır. Şiddetli iskemiden şüpheleniliyorsa, agresif debridman damar muayenesi yapılana ve gerekirse revaskülarizasyon işlemi yapılana kadar ertelenmelidir.Enzimatik debridman, kolajenaz, papain, streptokinaz ve streptodornaz kombinasyonu ve dekstranlar dahil olmak üzere çeşitli enzimatik ajanlar kullanılarak gerçekleştirilebilir. Bunlar, sağlıklı dokuya zarar vermeden nekrotik dokuyu kaldırabilmektedir. Pahalı olmasına rağmen iskemik ülserler için enzimatik debridman endikedir çünkü bu vakalarda cerrahi debridman son derece ağrılıdır (Smith RG,2008).

Son zamanlarda steril kurtçuklar kullanılarak biyolojik debridman uygulanmaktadır. Kurtçuklar yalnızca yüzeydeki kalıntıları, bakterileri ve nekrotik dokuları sindirerek sağlıklı dokuyu bozulmadan bırakma yeteneğine sahiptir. Son raporlar, bu yöntemin aynı zamanda metisiline dirençli Staphylococcus aureus gibi ilaca dirençli patojenlerin yara yüzeylerinden eliminasyonunda da etkili olduğunu göstermektedir (Margolin ve ark., 2010). Otolitik debridman, konak savunma mekanizmalarının (nötrofiller, makrofajlar) vücudun enzimlerini kullanarak cansızlaşmış dokuyu temizleyebilmesi için nemli bir yara ortamı yaratan pansumanların kullanılmasını içerir. Otoliz, hidrokolloidler ve hidrojeller gibi uygun pansumanların kullanılmasıyla güçlendirilir. Otoliz oldukça seçicidir ve çevredeki cilde zarar gelmesini önler (Hilton JR ve ark.,2004).

Yükten Kurtarma (Offloading)

Ülser bölgesinin yükünün hafifletilmesi, plantar ülserlerin iyileşmesi için son derece önemlidir. Retrospektif ve prospektif çalışmalar, yüksek plantar basınçların diyabetik hastalarda plantar ülser gelişimine önemli ölçüde katkıda bulunduğunu göstermiştir. Ülser yükünü azaltmanın değeri artmaktadır; çünkü ayağın yükü uygun şekilde azaltılmazsa (yüksek basınçlı alanlarda), iyileşmiş bir ayak ülserinin tekrarlama riskinin yüksek olduğu bildirilmektedir (Hilton ve ark., 2011).

Pansumanlar

Ülserler daha hızlı iyileşir ve nemli bir ortamda enfeksiyon nedeniyle genellikle daha az karmaşıklaşır. Bunun tek istisnası, enfeksiyonu ve ıslak kangrene dönüşümü önlemek için nekrotik alanın kuru tutulması gereken kuru kangrendir. Yaranın eksüdası sitokinler, trombositler, beyaz kan hücreleri, büyüme faktörleri, matriks metalloproteinazlar (MMP'ler) ve diğer enzimler açısından zengindir. Bu faktörlerin çoğu, fibroblast ve keratinosit çoğalması

ve anjiyogenez yoluyla iyileşmeyi desteklerken, lökositler ve bakteriler tarafından üretilen toksinler gibi diğerleri iyileşme sürecini engeller. Ayrıca kronik ülserli hastalarda büyüme faktörlerinin [trombosit kaynaklı büyüme faktörü-beta (PDGF-beta), transforme edici büyüme faktörü-beta] lokal konsantrasyonlarının düşük olduğu rapor edilmiştir .İdeal pansuman kirletici maddelerden arınmış olmalı, fazla eksüdayı ve toksik bileşenleri uzaklaştırabilmeli, yara pansuman ara yüzünde nemli bir ortam sağlamalı, mikroorganizmalara karşı geçirimsiz olmalı, gaz değişimine izin vermeli ve son olarak kolayca çıkarılmalı ve uygun maliyetli olmalıdır. Enfeksiyonu önlemeyi ve yara iyileşmesini hızlandırmayı amaçlayan çeşitli pansumanlar mevcuttur ve çeşitli çalışmalar bunların bu amaç için etkinliğini desteklemektedir. Ancak bu çalışmaların çoğu diyabetik ülserlerde değil yaralarda yapılmıştır. Diyabette kullanımlarına ilişkin mevcut veriler azdır ve bu nedenle diyabetik ülserlerdeki yararlarına ilişkin mevcut kanıtları desteklemek için daha fazla randomize klinik çalışmaya ihtiyaç vardır (Olson ve ark., 2000).

Negatif Basınçlı Yara Tedavisi

Negatif basınçlı yara tedavisi (NPWT), diyabetik ayak ülserleri için yeni bir tedavi olarak ortaya çıkmıştır. Kapalı bir ortamı korumak için yapışkan bir örtü ile kaplanmış esnek bir açık hücreli köpük yüzey örtüsüne bağlanan özel bir pompa (vakum destekli kapatma) aracılığıyla aralıklı veya sürekli atmosfer altı basıncın kullanılmasını içerir. Pompa, yara akıntısını ve eksüdayı toplamak için bir cihaza bağlanır. Deneysel veriler, NPWT'nin kan akışını optimize ettiğini, doku ödemini azalttığını ve yara bölgesinden eksüdayı, proinflamatuar sitokinleri ve bakterileri uzaklaştırdığını göstermektedir. Debridman sonrası yapılmalı ve ülser yüzeyinde sağlıklı granülasyon dokusu oluşuncaya kadar devam edilmelidir. Şu anda, karmaşık diyabetik ayak yaraları için NBYT endikedir; ancak aktif kanamalı ülseri olan hastalarda kontrendikedir. Yapılan çalışmalarda, diyabetik ayak ülserlerinin iyileşme hızı ve süresinde NBYT'nin olası yararına ilişkin bazı umut verici veriler olmasına rağmen bu sonuçların doğrulanması için daha fazla randomize çalışmaya ihtiyaç vardır (Xie ve ark., 2010).

Hiperbarik Oksijen

Fibroblastların, endotel hücrelerinin ve keratinositlerin oksijen açısından zengin bir ortamda daha yüksek oranlarda çoğaldığına dair güçlü kanıtlar vardır. Ayrıca lökositler oksijenle beslendiklerinde bakterileri daha etkili şekilde öldürürler. Diyabetik bireylerden alınan fibroblastların,

diyabetik olmayan kişilere kıyasla azalmış hücre döngüsü gösterdiği de bilinmektedir. Bu verilere dayanarak, yüksek konsantrasyonlarda oksijen uygulamasının diyabette yara iyileşmesini hızlandırabileceği fikri ortaya çıkmıştır. Hiperbarik oksijen tedavisi ile tedavi, deniz seviyesinden daha yüksek bir basınçta aralıklı olarak %100 oksijen verilmesini içerir. Hastanın aralıklı olarak %100 oksijen soluduğu bir odada atmosferik basınç 1-2 saat süreyle 2-3 atmosfere çıkarılır. Tam bir tedavi 30-40 seanstan oluşur. Az miktarda veri, ülser alanında önemli bir azalmanın yanı sıra majör amputasyon riskinin de azaldığını göstermektedir. Hiperbarik oksijen, ağır yumuşak doku ayak enfeksiyonları ve osteomiyelitli, geleneksel tedaviye yanıt vermeyen hastalarda yardımcı tedavi olarak uygulanabilir. Olumsuz etkiler arasında kulaklarda ve sinüslerde barotravma, pnömotoraks, görme keskinliğinde geçici değişiklikler ve nöbetlerin olduğu bildirilmiştir (Tiaka ve ark., 2012).

SONUÇ

Diyabetik ayak ülserlerinin yönetimi ve tedavileri ile ilgili birçok yöntem vardır ve bu yöntemler sürekli olarak değişim göstermektedir. İyileşmeyi teşvik etmek için hangi tür müdahale, teknoloji ve pansumanın uygun olduğu ve tüm tedavilerin yardımcı tedaviler olarak gerekli ve uygun maliyetli olup olmadığı konusunda sorular devam etmektedir. Diyabetik ayak ülserasyonunun önlenmesi, ilişkili yüksek morbidite ve mortalite oranlarını ve amputasyon tehlikesini azaltmak için kritik öneme sahiptir. Ayağın dikkatli bir muayenesi ve fizik muayenesinin ardından nöropati ve vasküler testlerle "risk altındaki ayağın" belirlenmesi önemlidir.

Düzenli ayak muayenesi, hasta eğitimi, basit hijyen uygulamaları, uygun ayakkabıların sağlanması ve küçük yaralanmaların hızlı tedavisi ülser oluşumunu %50 oranında azaltabilir ve iskemik olmayan uzuvlarda majör amputasyon ihtiyacını ortadan kaldırabilir. Ampütasyonun önlenmesi için diyabetik ayak ülserleri dikkatle değerlendirilmeli ve altın standart tedaviler titizlikle uygulanmalıdır. Diyabetik ülser tedavisinde yeni yaklaşımların klinik faydasına ilişkin mevcut kanıtları desteklemek için daha fazla klinik çalışmaya ihtiyaç vardır ve bu yaklaşımlar yalnızca altın standart yara bakımına ek tedaviler olarak kullanılmalıdır.

Diyabetli tüm hastalar için düzenli ayak muayenelerinin yapılması, özellikle diyabetik ayak enfeksiyon öyküsü olan hastalarda bu muayenelerin daha sıklıkla yapılması ve gözlenmesi son derece önemlidir. Temel amaç, ülserasyon 'riski altındaki' hastaları belirlemek, cilt bozulmasının erken belirtilerini değerlendirmek, uygun tedaviyi başlatmak ve endike ise hastayı

bir an önce ilgili merkezlere yönlendirmektir. Bu amaçla ülkemizde diyabetik ayak bakım merkezlerinin kurulması ile yapılacak multidisipliner yaklaşımlar, majör ampütasyon oranlarının daha da aza indirgenebileceği kanaatindeyiz.

KAYNAKLAR

Benotmane A, Mohammedi F, Ayad F, Kadi K, Azzouz A. Diabetic foot lesions: etiologic and prognostic factors. Diabetes Metab. 2000;26(2):113-117.

Boulton AJ. Diabetic neuropathy and foot complications. Handb Clin Neurol. 2014;126:97-107.

Brem H, Sheehan P, Boulton AJ. Protocol for treatment of diabetic foot ulcers Am J Surg. 2004;187(5A):1S-10S.

Burns J, Begg L. Optimizing the off loading properties of the total contact cast for plantar foot ulceration. Diabet Med. 2011;28(2):179-185.

Bus SA, vanDeursen RW, Armstrong DG, Lewis JE, Caravaggi CF, Cavanagh PR; International Working Group on the Diabetic Foot. Foot wear and offloading interventions to prevent and heal foot ulcers and reduce plantar pressure in patients with diabetes: a systematic review. Diabetes Metab Res Rev. 2016;32 Suppl 1:99-118.

Calhoun JH, Cantrell J, Cobos J, Lacy J, Valdez RR, Hokanson J, Mader JT. Treatment of diabetic foot infections: Wagner classification, therapy, and outcome. Foot Ankle. 1988;9(3):101-6.

Game FL, Hinchliffe RJ, Apelqvist J ve ark. International Working Group on Diabetic Foot. Specific guidelines on wound and wound-bed management 2011. Diabetes Metab Res Rev. Suppl 1:232-233.

Hilton JR, Williams DT, Beuker B, Miller DR, Harding KG. Wound dressings in diabetic foot disease. Clin Infect Dis. 2004;1;39 Suppl 2:S100-3.

Katsilambros N, Dounis E, Makrilakis K, Tentolouris N, Tsapogas P. Atlas of the diabetic foot. 2010. Oxford: Wiley-Blackwell.

Margolin L, Gialanella P. Assessment of the antimicrobial properties of maggots. Int Wound J. 2010;7(3):202-204.

Moxey PW, Gogalniceanu P, Hinchliffe RJ, ve ark. Lower extremity amputations -a review of global variability in incidence. Diabet Med. 2011;28(10):1144-1153.

Olson ME, Wright JB, Lam K, Burrell RE. Healing of porcinedonorsitescoveredwith silver-coated dressings. Eur J Surg. 2000;166(6):486-489.

Prompers L, Huijberts M, Schaper N, et al. Resource utilization and costs associated with the treatment of diabetic foot ulcers. Prospective data from the Eurodiale Study. Diabetologia. 2008;51:1826–1834.

Smith RG. Enzymatic debriding agents: an evaluation of the medical literature. Ostomy Wound Manage. 2008;54(8):16-34.

Tiaka EK, Papanas N, Manolakis AC, Maltezos E. The role of hyperbaric oxygen in the treatment of diabetic foot ulcers. Angiology. 2012 ;63(4):302-314.

Williams KJ, Babber A, Ravikumar R, Davies AH. Non-Invasive Management of Peripheral Arterial Disease. Adv Exp Med Biol. 2017;906:387-406.

Xie X, McGregor M, Dendukuri N. The clinical effectiveness of negative pressure wound therapy: a systematic review. J Wound Care. 2010;19(11):490-5.

DİYABETES MELLİTUSA BAĞLI GASTROPAREZİNİN TEDAVİSİ

Zekeriya KESKİN

- Kurum Bilgisi: İç Hastalıkları, Şarkışla Devlet Hastanesi Sivas/TÜRKİYE
- ORCID: 0000-0003-3623-9892
- Mail: zekeriyakeskinsh@gmail.com

GİRİŞ

Diyabetik gastroparezi, diyabetin komplikasyonu olan üst gastrointestinal sistem belirtilerini tanımlamak için kullanılmıştır. Gastroparezi, gecikmiş mide boşalması ve mide çıkış obstrüksiyonunu düşündüren ancak bununla ilişkili olmayan üst GI semptomlarıyla karakterize bir sendromdur (Chakraborty ve ark., 2019). Gastroparezinin başlangıç tedavisi diyet düzenlenmesi, glisemik kontrol ve hidrasyonun optimizasyonu, ayrıca bununla birlikte semptomları devam eden hastalarda prokinetik ve antiemetik ilaçlarla farmakolojik tedaviden oluşur (Kalra ve ark., 2018). Tedavi non farmakolojik, farmakolojik ve diğer tedavi yöntemleri olarak 3'e ayrılabilir.

Non Farmakolojik Tedavi

1. Diyet Modifikasyonu

Diyet modifikasyonu özellikle hafif gastroparezisi olan hastalarda birinci basamak tedavi olarak kabul edilmektedir, ancak klinik uygulamada semptomlarda sadece ılımlı bir iyileşme ile ilişkilidir. Yağlı, asidik, baharatlı gıdalar, gastroparezisi olan bireylerde genel semptomları arttırır. Yağ mide boşalmasını yavaşlatır. Diyet, yağ ve sindirilmeyen (örneğin taze meyve ve sebzeler), lif bakımından düşük olmalıdır. Genel olarak çözünebilir lif veya pişirilip homojenizasyon yoluyla küçük parçacık boyutuna indirilen lif, ağır gastroparezisi olan hastalar dışında sindirilebilir ve mideden boşaltılabilir (Camilleri ve ark., 2022). Katı yiyecekleri tolere edemeyen hastalar için öğünler homojenize edilmelidir, çünkü katıların boşaltılması gecikse bile sıvıların mideden boşaltılması genellikle normaldir. Hastalara ayrıca mide şişkinliği yaratabileceği için gazlı içeceklerden kaçınmaları önerilmelidir (Camilleri ve ark., 2013). Ayrıca antral kontraktiliteyi azaltabileceği ve mide boşalmasını geciktirebileceği için alkol ve sigaradan da kaçınılmalıdır (Boland ve ark., 2013).

2. Hidrasyon ve Beslenme Desteği

Tekrarlayan kusma ve oral alımın azalması hipokalemi, metabolik alkaloz ve dehidratasyonla sonuçlanabilir. Gastroparezisi olan hastalarda mikro besin ve vitamin eksiklikleri de gelişebilir. Hafif gastroparezi olan hastalarda ağızdan hidrasyon ve vitamin takviyesi sağlanmalıdır. Katıları tolere edemeyen hastalar için öğünlere sıvılaştırılmış veya homojenize edilmiş takviyeler ve vitaminler eklenebilir (Bharadwaj ve ark., 2016).

Dirençli semptomları olan hastalar enteral veya parenteral takviye gerektirebilir.

Ağız yoluyla beslenmeyi sürdüremeyen gastroparezisi olan hastalar için, etkilenen mideyi bypass eden bir jejunostomi tüpü semptomları iyileştirebilir ve hastaneye yatışları azaltabilir (Maple ve ark., 2005). Beslenme için gerekiyorsa jejunal beslenme tüpünün yerleştirilmesinden önce başarılı bir nazojejunal beslenme denemesi yapılmalıdır. Bazen gastroparezi olan hastalarda jejunal beslenmeye karşı intoleransa yol açan ince bağırsak fonksiyon bozukluğu meydana gelebilir. İnce barsak fonksiyonu normal olan uygun hastalarda jejunal beslenme beslenmeyi sürdürür, semptomları hafifletir ve semptomların akut alevlenmesi nedeniyle hastaneye başvuru sıklığını azaltır (Parkman ve ark., 2004). Maliyetler ve komplikasyon potansiyeli gibi çok çeşitli pratik nedenlerden dolayı enteral beslenme her zaman parenteral beslenmeye tercih edilmelidir.

3. Glisemik Kontrolün Sağlanması

Diyabetli hastalarda mikrovasküler komplikasyon riskini azaltmak için glisemik kontrolün önerilmesi gerekirken, uzun süreli glisemik kontrolün mide boşalma oranları ve gastroparezi semptomları üzerindeki etkinliğine ilişkin sınırlı ve çelişkili veriler vardır (Holzäpfel ve ark., 1999). Bununla birlikte akut hipergliseminin, diyabetli hastalarda ve sağlıklı kontrollerde mide boşalmasını yavaşlattığı gösterilmiştir (Fraser ve ark., 1991; Horowitz ve ark., 1991). Ayrıca hiperglisemi prokinetik ilaçların etkinliğini de azaltır (Camilleri ve ark., 2022).

Farmakolojik Tedavi

1. Prokinetikler

Diyet düzenlenmesine rağmen gastroparezi semptomları devam eden hastalarda farmakolojik tedavi gereklidir. Prokinetikler mide boşalma hızını arttırır ve inatçı semptomları olan hastalarda yemeklerden 10 ila 15 dakika önce ve yatmadan önce uygulanmalıdır.

i. Metoklopramid

Metoklopramid gastroparezi tedavisinde birinci basamak tedavidir (Camilleri ve ark., 2022). Bir dopamin 2 reseptör antagonisti, bir 5-HT4 agonisti ve zayıf bir 5-HT3 reseptör antagonisti olan metoklopramid, mide antral kasılmalarını artırarak ve postprandiyal fundus gevşemesini azaltarak

mide boşalmasını iyileştirir. Metoklopramid 12 haftadan fazla kullanılmamalıdır. Metoklopramid ile ilişkili yan etkiler arasında anksiyete, huzursuzluk ve depresyon gibi merkezi yan etkiler, hiperprolaktinemi ve QT aralığı uzaması yer alır. Ayrıca distoni ve tardif diskinezi gibi ekstrapiramidal yan etkiler de görülebilmektedir (Rao & Camilleri, 2010).

ii. Domperidon

Domperidon bir dopamin-2 reseptör antagonistidir. Mide ve ince bağırsağın kemoreseptör tetik bölgesi ve motor fonksiyonunu etkileyerek antiemetik ve prokinetik bir ajan olarak görev yapar. Metoklopramidin nöroloji yan etkileri, kan-beyin bariyerini minimum düzeyde geçtiği için oluşmaz. Önerilen dozlarda uzun süreli oral uygulama için mükemmel bir güvenlik profili sağlar (Reddymasu ve ark., 2007).

iii. Makrolid Antibiyotikler

Eritromisin motilin agonisti bir antibiyotiktir. Gastrik boşalmayı sağlayan yüksek şiddetli kasılmalara sebep olur (Petrakis ve ark., 2002). Eritromisin aynı zamanda fundus kontraktilitesini de uyarır. Metoklopramid ve domperidona yanıtsız hastalar oral eritromisin ile tedavi edilmelidir (Camilleri ve ark., 2013). Taşiflaksiye bağlı olarak eritromisinin etkisi azaldığından, oral eritromisin dört haftadan daha uzun süre kullanılması önerilmemektedir. Ayrıca uzun süreli kullanımda oluşan gastrointestinal toksisite, ototoksisite, dirençli bakteri suşlarının indüksiyonu, QT uzaması gibi yan etkilerde kullanımını sınırlamaktadır. Oral eritromisinin kronik uygulaması, diğer prokinetiklere yanıt vermeyen ve semptomlarda başlangıca ve oral beslenme toleransına göre iyileşme göstermeye devam eden hastalarla sınırlandırılmalıdır. Oral alımın tolere edilemediği gastroparezinin akut alevlenmelerinde intravenöz eritromisin kullanılabilir. İntravenöz eritromisin mide boşalmasını önemli ölçüde artırır. Oral eritromisin ile mide boşalması intravenöz uygulamayla karşılaştırıldığında daha zayıftır (Janssens ve ark., 1990).

Bir diğer makrolid antibiyotiklerden olan azitromisinin yarı ömrü daha uzundur ve eritromisine kıyasla daha az gastrointestinal yan etki ve ilaç etkileşimi vardır. Ancak azitromisin zayıf bir CYP3A4 inhibitörüdür ve eritromisin gibi kardiyak repolarizasyonu ve QT aralığını uzatarak kardiyak aritmi ve torsade de pointes riskini artırabilir (Potter & Snider, 2013).

iv. Sisaprid

Sisaprid, enterik sinir sistemindeki postsinaptik nöronlardan asetilkolin salınımını uyaran, 5-HT3 antagonist aktivitesine sahip bir serotonin 5-HT4 agonistidir. Bu nedenle gastrointestinal sistem boyunca oldukça yaygın prokinetik etkilere sahiptir. Tükürük salgısını uyarır, özofagus peristaltik aktivitesini, alt özofagus sfinkter basıncını, mide boşalmasını artırarak ve ince bağırsak ile kolonik geçişi uyararak etki gösterir. Diğer prokinetiklere yanıt alınamayan hastalarda uygulanmalıdır (Quigley, 2011). Sisaprid metoklopramide göre daha iyi tolere edilmesine rağmen, kullanımı sitokrom P450-3A4 izoenzimi tarafından metabolize edilen ilaçlarla etkileşimi sonucunda oluşan kardiyak aritmiler ve ölümle ilişkilendirilmiştir (Feldman & Smith, 1987).

2. Antiemetikler

Fenotiazinler (örneğin proklorperazin), antihistaminikler (örneğin prometazin veya meklizin), transdermal skopolamin ve serotonin reseptör antagonistleri (örneğin ondansetron) gibi çeşitli antiemetik ajanlar gastroparezi ile ilişkili bulantı ve kusma tedavisinde kullanılmaktadır. Antiemetiklerin gastroparezi tedavisindeki rolleri yeterince araştırılmamıştır ve bunların gastroparezideki kullanımları, non spesifik bulantı ve kusmayı kontrol etmedeki ve kemoterapinin neden olduğu kusmadaki etkinliklerine dayanmaktadır (Bharucha ve ark., 2019).

Diğer Tedavi Yöntemleri

1. Dekompresyon ve Beslenme

Prokinetik ve antiemetiklerle yapılan farmakoterapiye dirençli gastropareziye bağlı semptomları devam eden hastalarda üst gastrointestinal sistemin basıncını azaltmak için dekompresyon amaçlı perkütan endoskopik gastrostomi tüpü yerleştirilebilir. Gastrostomi tüpünün yerleştirilmesi, hastaların semptomları hafifletir ve mide içeriğini boşaltmasına olanak tanır. Bu sebeplerden dolayı dismotilitenin akut alevlenmesi durumunda hastaneye kaldırılma ihtiyacını azaltır (Smith ve ark., 2003). Gastrostomi ve tıbbi tedavinin başarısız olduğu hastalarda beslenme ve hidrasyonun sürdürülmesi için endoskopik veya cerrahi jejunostomi yerleştirilebilir (Parkman ve ark., 2010). Parenteral beslenme, prokinetik ve antiemetik tedavi ile enteral beslenmenin başarısız olduğu ciddi mide ve ince bağırsak hareket bozukluğu

olan hastalarla sınırlandırılmalıdır (Warner & Jeejeebhoy, 1985). Gastroparezisi olan hastalrda cerrahi endikasyonlar ise endoskopik olarak yerleştirilemeyen bir enterostomi tüpünün yerleştirilmesi ve dirençli bulantı ve kusmayı gidermek için subtotal veya total gastrektomiden oluşur (Jones, 2003).

2. Trisiklik Antidepresanlar

Trisiklik antidepresanların kullanımı, dekompresyon amacıyla kullanılan gastrostomi tüpüne rağmen karın ağrısı ve kusma semptomlarını tedavi etmekle sınırlıdır. Düşük antikolinerjik etkili birtrisiklik antideprasan olan düşük doz nortriptilinin, diyabetik ve idiyopatik gastroparezi olan hastalarda bulantı, kusma ve karın ağrısı semptomlarını azalttığı gösterilmiştir (Parkman ve ark., 2013). Antideprasan ajanlar göz önüne alındığında kullanılabilecek bir diğer ajanda alternatif bir santral nöromodülatör, merkezi adrenerjik ve serotonerjik aktiviteye sahip ve muhtemelen 5-HT3 antagonist aktivitesi ile ilişkili ve gastroparezili hastalarda faydası kanıtlanmış olan doğrudan anti-emetik aktiviteye sahip bir antidepresan olan mirtazapindir (Malamood ve ark., 2017).

Bu tedavi yaklaşımları dışında akapunktur, gastrik endoskopik piloromiyotomi, transpilorik stent ve laparoskopik piloroplasti gibi pilora yönelik yaklaşımlar, tranpilorik stent ve intrapilorik botilinum toksin enjeksiyonu gibi faydası sınırlı ve net olmayan bir çok yöntem ile çalışmalar yapılmış ve devam etmektedir (Camilleri ve ark., 2013).

KAYNAKLAR

Bharadwaj S, Meka K, Tandon P ve ark. (2016). Management of gastroparesis associated malnutrition. Journal of Digestive Diseases, 17(5), 285–294.

Bharucha AE, Kudva YC, Prichard DO. (2019). Diabetic Gastroparesis. Endocrine Reviews, 40(5), 1318–1352.

Boland BS, Edelman SV, Wolosin JD. (2013). Gastrointestinal Complications of Diabetes. Endocrinology and Metabolism Clinics of North America, 42(4), 809–832.

Camilleri M, Kuo B, Nguyen Lve ark. (2022). ACG Clinical Guideline: Gastroparesis. In American Journal of Gastroenterology, (Vol. 117, Issue 8).

Camilleri M, Parkman HP, Shafi MA ve ark. (2013). Clinical guideline: Management of gastroparesis. American Journal of Gastroenterology, 108(1), 18–37.

Chakraborty S, Halland M, Burton D ve ark. (2019). Gi dysfunctions in diabetic gastroenteropathy, their relationships with symptoms, and effects of a GLP-1 antagonist. Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism, 104(6), 1967–1977.

Feldman M, Smith HJ. (1987). Effect of cisapride on gastric emptying of indigestible solids in patients with gastroparesis diabeticorum. A comparison with metoclopramide and placebo. Gastroenterology, 92(1), 171–174.

Fraser R, Horowitz M, Dent J. (1991). Hyperglycaemia stimulates pyloric motility in normal subjects. Gut, 32(5), 475–478.

Holzäpfel A, Festa A, Stacher-Janotta G ve ark. (1999). Gastric emptying in type II (non-insulin-dependent) diabetes mellitus before and after therapy readjustment: No influence of actual blood glucose concentration. Diabetologia, 42(12), 1410–1412.

Horowitz M, Maddox AF, Wishart JM ve ark. (1991). Relationships between oesophageal transit and solid and liquid gastric emptying in diabetes mellitus. European Journal of Nuclear Medicine, 18(4), 229–234.

Janssens J, Peeters TL, Vantrappen G ve ark. (1990). Improvement of gastric emptying in diabetic gastroparesis by erythromycin. Preliminary studies. N Engl J Med., Apr 12;322(15):1028-31.

Jones M. (2003). A systematic review of surgical therapy for gastroparesis. The American Journal of Gastroenterology, 98(10), 2122–2129.

Kalra S, Sharma A, Priya G. (2018). Diabetic Gastroparesis. Diabetes Therapy, 9(5), 1723–1728.

Malamood M, Roberts A, Kataria R. (2017). ve ark., Mirtazapine for symptom control in refractory gastroparesis. Drug Design, Development and Therapy, 11, 1035–1041.

Maple JT, Petersen BT, Baron TH. (2005). ve ark; Direct percutaneous endoscopic jejunostomy: Outcomes in 307 consecutive attempts. American Journal of Gastroenterology, 100(12), 2681–2688.

Parkman HP, Fass R, Foxx-Orenstein AE. (2010). Treatment of patients with diabetic gastroparesis. Gastroenterology and Hepatology, 6(6), 1–2.

Parkman HP, Hasler WL, Fisher RS. (2004). American Gastroenterological Association technical review on the diagnosis and treatment of gastroparesis. Gastroenterology, 127(5), 1592–1622.

Parkman HP, Van Natta ML, Abell TL ve ark. (2013). Effect of nortriptyline on symptoms of idiopathic gastroparesis: The NORIG randomized clinical trial. Jama, 310(24), 2640–2649.

Petrakis IE, Kogerakis N, Prokopakis G ve ark. (2002). Hyperglycemia attenuates erythromycin-induced acceleration of liquid-phase gastric emptying of hypertonic liquids in healthy subjects. Digestive Diseases and Sciences, 47(1), 67–72.

Potter TG, Snider KR. (2013). Azitromicina en el tratamiento de gastroparesis. Annals of Pharmacotherapy, 47(3), 411–415.

Quigley EM. (2011). Cisapride: What can we learn from the rise and fall of a prokinetic? Journal of Digestive Diseases, 12(3), 147–156.

Rao AS, Camilleri M. (2010). Review article: Metoclopramide and tardive dyskinesia. Alimentary Pharmacology and Therapeutics, 31(1), 11–19.

Reddymasu SC, Soykan I, McCallum RW. (2007). Domperidone: Review of pharmacology and clinical applications in gastroenterology. American Journal of Gastroenterology, 102(9), 2036–2045.

Smith D S, Williams C S, Ferris CD. (2003). Diagnosis and treatment of chronic gastroparesis and chronic intestinal pseudo-obstruction. Gastroenterology Clinics of North America, 32(2), 619–658.

Warner E, Jeejeebhoy KN. (1985). Successful Management of Chronic Intestinal Pseudo-Obstruction with Home Parenteral Nutrition. Journal of Parenteral and Enteral Nutrition, 9(2), 173–178.

GERİATRİ ve GÖZ HASTALIKLARI

Emrah KAN

- Kurum Bilgisi: Samsun Medicana Hastanesi, Samsunl/TÜRKİYE
- ORCID: 0000-0001-5056-4689
- Mail: dremrahkan@yahoo.com

GİRİŞ

Günümüzde toplumların gelişmişlik seviyelerinin artması ile ve tedavi edilebilen hastalıkların artması özellikle kardiyovasküler kaynaklı ölümlerin önlenebilmesi ile birlikte insanların yaş ortalaması giderek artmaktadır. Yaşlanmanın bir uzantısı olarak vücudun tüm dokularında olduğu gibi gözde de belirgin yaşlanma etkileri ile oluşan nörovasküler değişiklikler gözlenmektedir. Yaşlanma ile birlikte gözün tüm dokularında gelişen hasarlar birtakım anatomik ve fonksiyonel değişikliklere yol açmaktadır.

Amerika Birleşik Devletleri'ndeki yaşlı nüfus (65 yaş ve üstü) hızla büyümektedir. ABD Nüfus Dairesi'ne göre 2050 yılına kadar yaşlı nüfusun 83,7 milyonu bulacağı ön görülmektedir. Görme bozukluğu tüm ırk ve etnik gruplar arasında yaşla birlikte artar. Bir çalışmada görme bozukluğu olan insanların %65' i ve legal körlüğü olan insanların %82 'si 50 yaş üzerindedir (Pascolini,2010). Göz Hastalığına Göre Yaygınlık Araştırma Grubu (EDPRG), 2000 yılında tahmini 40 yaşın üzerindeki 937.000 Amerikalının (%0,78) legal olarak körlük seviyesinde görme keskinliği olduğunu tesbit etmiş (en iyi düzeltilmiş görme keskinliğinin 20/200 veya daha kötü olması) ve yine ilave olarak 2,4 milyon bireyin araba sürmek için gerekli görmenin altında bir görme keskinliğine (20/40'tan az) (%1,98) sahip oluğunu ortaya koymuştur (Congdon, 2004). EDPRG, bu oranın 2020 yılında sırasıyla 1,6 milyona (%1,1) ve 3,9 milyona çıkacağını (%2,5) projekte etmiştir. 2000 yılında. 80 yaş ve üzeri kişiler ise yalnızca %7,7'yi oluşturmasına rağmen gözlenen körlüklerin neredeyse %70'ini yine bu yaş grubu oluşturmaktadır. Yaşlı Amerikalılar arasındaki görme bozukluğunun çok büyük toplumsal ve ekonomik etkileri bulunmaktadır. Tahmin edilen Amerika'da majör görme bozukluklarının toplam maliyeti 2004 yılında 35,4 milyar dolardır (16,2 milyar doları doğrudan tıbbi maliyetler, 11,1 milyar dolar diğer doğrudan maliyetler ve 8 milyar dolar üretkenlik kaybı). 2010 yılında yapılan bir çalışmada dünya çapında görme kaybının maliyetini tahmini 3 trilyon dolar olarak belirlenmiştir (Rein,2006).

Yaşa bağlı oluşan göz değişiklikleri:

Göz Kapakları

Normalde kantal tendonlar, tars ve alt kapak retraktörleri ile orbiküler kas lifleri arasındaki hassas bir denge bulunmaktadır. İlerleyen yaşla birlikte kapak derisi, orbiküler kas, bağ dokusu, tars, alt kapak retraktörleri ve orbital yağ dokusunda oluşan değişimler olmaktadır. İlerleyen yaşla perioküler

dokularda gevşeme ve esneklik kaybı gelişir. Yeterli desteğini kaybeden göz kapağı yerçekiminin etkisi ile aşağı doğru sarkar. Levator aponevrozunda yaşla birlikte ortaya çıkan incelme ve gevşeme aponörotik olarak göz kapağının düşmesine yol açar (Maden,1995).

Gözyaşı Sistemi

Gözyaşı sistemi; lakrimal glandları, konjonktiva ve kornea ile ilişkili gözyaşı filmi ve lakrimal drenaj sistemini kapsamaktadır. Yaşla beraber gözyaşı üretimi azalmaktadır ve bu schirmer testi ile ölçülebilmektedir. Yine artan yaşla birlikte lakrimal glandda periduktal fibrozis ve interlobal duktal dilatasyon ve bunun sonucunda gözyaşının akışını azaltır. Lakrimal gland proteinlerinden lizozim ve laktoferrin miktarı yaşla birlikte azalır. Yaşlanma, göz kapağında yer alan ve gözyaşlarının buharlaşmasını önleyen meibomian bezinin işlevsizliği için de önemli bir risk faktörüdür. Meibomian bezinin (MGD) fonksiyon bozukluğunun sonuçları arasında artan gözyaşı buharlaşması, gözyaş filmi istikrarsızlığı, azalan göz yaşı kırılma süresi göz yüzeyinin iltihabı yer almaktadır. Bunların hepsi kuru göz hastalığının önemli klinik özellikleridir (Van Haeringen,1997).

Konjonktiva

Yaşla birlikte konjonktiva epiteli kalınlaşır ve keratinize olabildiğinden dolayı saydamlığını kaybeder. Bu interpalpebral aralıkta daha belirgindir. Sıklıkla alt bulber konjonktivada görülen gevşeme ile konjonktivaşalazis gelişebilir. Yaşla beraber goblet hücre populasyonunda azalma oluşur (Abdel-Khalek LMR ,1978).

Kornea

Kornea yaşla birlikte daha da düzleşerek incelir ve saydamlığında azalma olarak refraktif indeksi artar ve Descement membranı kalınlaşır. Endotel hücrelerinde polimegetizm ve pleomorfizm önemli derecede artar. Doğumda endotel hücre yoğunluğu yaklaşık 4000 hücre/mm^2 iken bu sayı 80 ila 90 yaşlarında yaklaşık 2000 hücre/mm^2 'dir. Endotel hücrelerindeki bu değişiklikler intraoküler cerrahi sonrasında korneal dekompanzasyonuna yol açabilir. Kornea yaşlandıkça, epitel geçirgenliği artar, bu da epitel bariyer fonksiyonunun bozulmasına yol açabilir (Farager,1997).

Lens

Yaşa bağlı katarakt yaşlı insanların görme problemlerinin en sık nedenidir. 65 ila 74 yaşları arasında %50 insanda katarakt gözlenirken 75 yaş üstünde bu oran %70'lere kadar yükselir. Yaşa bağlı kataraktların patogenezi multifaktöriyeldir. Aköz ve vitreusta bulunan "Transforming Growth Faktörün (TGF-β) kataraktı indüklediği deneysel çalışmalarda gösterilmiştir. TGF- anteriorepitelin homojen yapısını bozar. Lens yaşlanırken ağırlığı ve kalınlığı artar ve akomodatif gücü azalır ve lens nükleusu sertleşir. Lens proteinleri kimyasal modifikasyona uğrayarak yapısı değişir. Protein agregatları lensin refraktif indeksini bozarak hem kırma gücünde hem de renginde bozulmalara yol açar (Farager, 1997).

Vitreus

Yaşlanma sırasında vitreusta biyokimyasal ve yapısal değişiklikler gözlenir. 45 yaş üstünde vitreusun jel volümü azalırak sıvı hacmi artar. 80 ila 90 yaşlarda vitreusun büyük kısmı su içermektedir. Vitreus jelinin likefaksiyona sinerezis denilmektedir. Yaşla beraber jel içi kollajen konsantrasyonlarının azalması ile vitreus dekolmanı daha sık görülmektedir.

Koroid Ve Retina

Bu değişiklikler retinada ganglion hücre, retina pigment epitel hücrelerinin ve fotoreseptörlerin kaybı, kan akışında azalma, şeklindedir. Retinal sinir lifi tabakasının kalınlığı her on yılda ortalama 3 μm azalır (yaklaşık 60.000 retinal ganglion hücresi). Ortalama olarak, 95 yaşındaki bir kişinin retinası 25 yaşındaki bir çocuğun retina ganglion hücresinin yarısını içerir. (Harwerth ,2008). RPE'nin temel işlevleri fotoreseptörlerin yenilenmesi ile metabolik yan ürünlerin ve hücresel kalıntıların fagositozudur. Retina pigment epitel hücrelerinin sayısı azaldıkça yaşla birlikte lipofusin gibi fototoksik atık ürünler ve kalıntılar, A2E ve kromoforlar RPE'de birikirek YBMD'nin gelişiminde rol almaktadır. Yaşa bağlı vücutta vasküler değişiklikler de meydana gelir (de Jong ,2006).

Sistemik olarak da meydana gelen yaşa bağlı vasküler değişiklikler oküler vasküler yatakları etkiler. Araştırmalar oküler kanın akış genellikle yaşla birlikte ateroskleroz ve retina damarlarının daralması ile yavaşlamaktadır. Yaşla beraber retina ile sklera arasında yer alan Bruch membranı yaşamın ilk on yılında 193 μm'den onuncu dekadda 84 μm 'ye düşmektedir (Ehrlich, 2008). Koryokapiller yoğunluğu %45 oranında, lümen çapı %34 oranında azalır. Gözdeki damar değişiklikleri ile oluşan kan basıncı

ve akışında bozulma, iskemiye yol açabilmektedir. Yaşla beraber retinal arterdeki sklerotik değişiklikler, optik sinir içindeki santral retinal damarların çevresini saran fibröz doku ve santral retinal vendeki endotelyal proliferasyon santral retinal ven lümeninde daralmaya neden olur. Bunlar neticesinde santral retinal ven ve arter oklüzyonu sıklığı artmaktadır (Hayreh, 1998).

Yaşa bağlı 5 önemli göz hastalığı görülmektedir, bunlar; katarakt, YBMD, glokom, diyabetik retinopati (DR) ve kuru göz hastalığıdır. ABD'de, YBMD vakalarının 2050 yılına kadar iki katına çıkması bekleniyor ve 50 yaş ve üstü hastalarda 17.8 milyon kişide YBMD görülmesi beklenmektedir. Benzer şekilde, glokom vakalarının 2050 yılına kadar 5.5 milyon'a ulaşması beklenmektedir. Başka bir çalışmada toplumda yaşlı popülasyonda (70-74 yaş) yaşa bağlı katarakt, YBMD, glokom ve diyabetik retinopati gelişme sıklığı sırasyla %37, %10, %3 ve % 2 oranındadır (Klein, 2013).

Yaşa bağlı oluşan göz hastalıkları

Katarakt

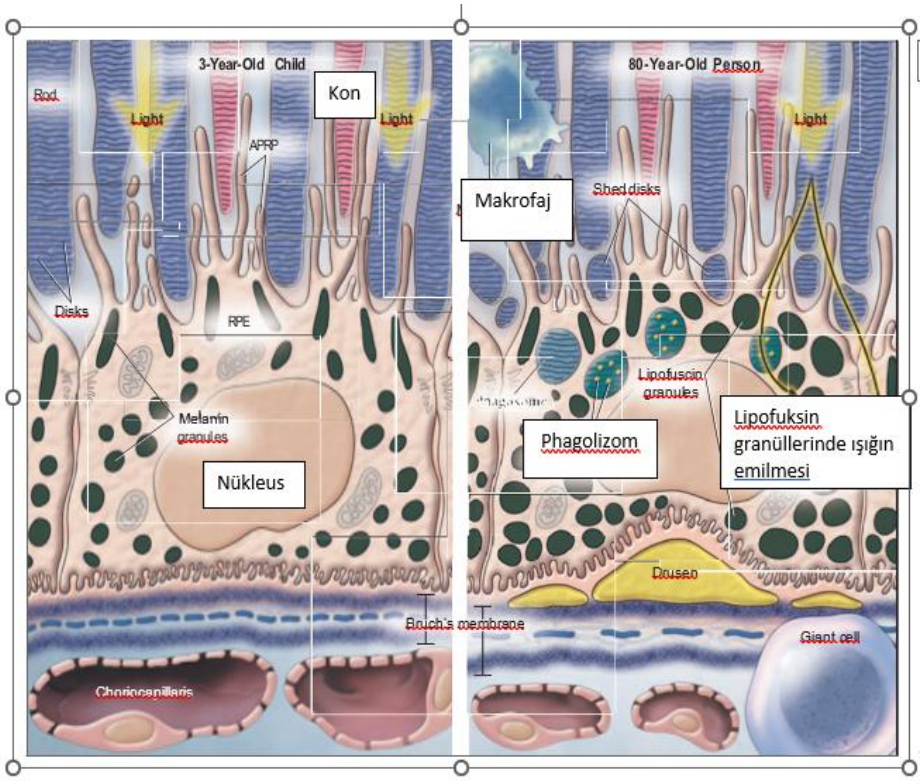
Dünya Sağlık Örgütü'nün 2012 yılı raporuna göre, dünya çapında 39 milyon kişinin kör olduğu tahmin ediliyor. Kataraktın ise, neredeyse 18 milyon insanı etkileyen körlüğün en büyük sebebi olduğu düşünülmektedir. Katarakt yüzünden körlüğün küresel dağılımını incelediğimizde, bu yükün düşük ve orta gelirli ülkeleri aşırı derecede etkilediği açıktır. Lens yaşlandıkça, ağırlığı ve kalınlığı artarken uyum yapma yeteneği azalır. Bu uyum yapma yeteneğinin azalması ilerde 40 yaşından itibaren başlayarak yaşla beraber artan yakını görme problemlerini ortaya çıkarır. Yaşla beraber yeni kortikal lif tabakaları oluşur bu lifler nükleusa doğru ilerleyerek lens çekirdeğini sıkıştırır ve sertleşir (nükleer skleroz). Kristalinlerin (lens proteinleri) kimyasal değişimi ve proteolitik ayrışmaları sonucunda yüksek molekül ağırlıklı protein kümeleri meydana gelir. Bu kümelenmeler, lensin bölgesel kırıcılık indeksindeki yoğun dalgalanmalar ve buna bağlı ışık saçılması ve saydamlık azalmasına neden olacak kadar büyüyebilir. Lens çekirdek proteinlerinin kimyasal değişimi pigmentasyonu arttırır ve böylece yaş ilerledikçe lenste artan şekilde sarı veya kahverengi renklenme meydana gelir (Liu 1, 2017).

Yaşa Bağlı Makula Dejenerasyonunda (YBMD)

YBMD, 65 yaşın üzerindeki Avrupalı kökenli insanların körlüğünün önde gelen nedenidir. Gelişmiş YBMD, neovasküler olmayan (kuru, atrofik

veya eksudatif olmayan) veya neovascular olabilir. (yaş veya exudative). Popülasyon tabanlı çalışmaların ve ABD nüfus sayım verilerinin bir meta-analizine dayanarak, EDPRG, 2000 yılında 1.2 milyon Amerikalının en az 1 gözünde yaş formda YBMD olduğunu, 973.000'inin RPE ve (gelişmiş kuru YBMD) coğrafi atrofi olduğunu ve 7.3 milyon kişinin 1 veya her iki gözünde büyük drusen (yaklaşık 125 µm çapında) olduğunu düşünmüşlerdir (Friedman,2004).Çalışmacılar aynı çalışmada, nüfusun hızla yaşlandığı 2020 yılına kadar YBMD'nin yaygınlığının %50 oranında artarak 2,95 milyon kişiye yükseleceğini öngörmüştür. Gelişmiş yaşın yanı sıra, araştırmalar genetik yatkınlığın, Kafkasya ırkının ve sigara içme geçmişinin de önemli risk faktörleri olduğunu göstermiştir. Genetik, çevresel ve yaşla ilgili faktörlerin karmaşık ilişkisi muhtemelen YBMD'nin gelişmesine katkıda bulunmaktadır. Benzer şekilde, başka bir çalışmada YBMD'nin yaygınlığı da 40-49 yaş grubunda % 2,1 iken bu oran 80 yaş grubundaki bireyler arasında %35,4'e çıkmaktadır. (Klein ,2010). Yaşlanma ile birlikte koriokapillaris, Bruch membranı ve retina pigment epitelinde (RPE) gelişen hasarlar birtakım anatomik ve fonksiyonel değişikliklere yol açmaktadır. Yaşa bağlı makula dejenerasyonunda (YBMD), ilk saptanabilen patolojik değişiklik RPE bazal membran ve Bruch's membranı elastik bölümü arasında drusen adı verilen depozitlerin görülmesidir. (Şekil 1). Bruch'in membranındaki yaşla ilgili değişiklikler de YBMD'nin gelişmesinde önemli bir rol oynamaktadır. Bruch'in membranı, oksijen, besin ve metabolik atık ürünlerinin RPE ve koriokapiller arasındaki taşınmasını düzenler. Göz yaşlandıkça, Bruch'un membranı kalınlaşır, daha kalsifiye olur ve daha az esnek olur, bu da hücresel parçacıkların ve drusen oluşumuna ve YBMD'ye öncülük edebilecek lipitlerin birikimini sağlar. Basal laminer birikimler Bruch'un membranında üçüncü on yaşından itibaren ortaya çıkarlar (Ehrlich ,2008). Drusenler büyüklükleri (küçük, orta veya büyük) ve sınır görünümüyle kategorize edilir. (sert veya yumuşak). YBMD'nin aşaması ve ilerlemesi, funduskopik muayenesinde drusenin büyüklüğü, sayısı ve görünümü, ve coğrafi atrofi ve koroidal yeni damarlanma varlığı ve derecesi ile sınıflandırılır. Küçük drusen genellikle yaşlı yetişkinlerin gözlerinde bulunurken, büyük drusenlerin aşırı sayıda bulunması RPE'ye zarar verir ve enflamasyonu tetikler. Enflamasyon, yaş tip YBMD'nin karakteristik olan koroidal neovaskularizasyonu uyarıcı anjiojenik faktörlerin artan üretimine eşlik eder. VEGF, yaş YBMD'deki ana anjiojenik sitokin olup, aynı zamanda son derece güçlü bir vasküler geçirgenlik faktörüdür. Bu nedenle çoğalan koroidal kapilleri aşırı derecede sızdırıcı ve kırılgandır, bu da subretinal kanamaya ve sıvı eksudasyonuna yol açar ve ilerlemiş yaş YBMD'de koroidden RPE'nin ayrılması ve nihayetinde

makülada hasara neden olur. Bruch'in membranının dejenerasyonu ayrıca koroidden subretinal alana uzanan, sızdırıcı kapillerin büyümesini de kolaylaştırır. Erken aşamada YBMD'ye eşlik edebilecek semptomlar arasında karmaşık görme ve görsel skotomdur (merkezi görme merkezindeki kör noktalar). Bir gözde YBMD geliştikten sonra, diğer gözde 5 yıl içinde gelişme ihtimali %40'dır.Yaş tip YBMD tüm YBMD vakalarının yalnızca %10 ila %15'ini oluştursa da, bu form hastalıktan kaynaklanan ciddi görme kaybının ya da yasal körlüğün %80'inden fazlasını oluşturur. Gelişmiş kuru YBMD ile ilişkili görme kaybı genellikle aylar ve yıllar içerisinde ilerlerken, yaş tip YBMD ile görme kaybı akut subretinal kanama veya sıvı birikimi durumunda ani ve derin olabilir.



Şekil 1. Üç ve 80 yaş bireylerin koroidoretinal komplexinin şematik görüntüsü

Glokom

Glokom, dünya çapında geri dönüşümsüz körlüğün önde gelen nedeni ve ABD'de körlüğe neden olan ikinci nedendir. Yetişkinler arasında glokom prevalansı 40-49 yaş grubundakilerde %1.7 iken, 60-69 yaş grubundakilerde bu oran %1,8 ve 80 yaş üzeri ise arasında bu oran %7.7'ye çıkmaktadır. Primer

ve sekonder olmak üzere ve açının durumuna göre açık (PAAG) yada kapalı açılı olmak üzere ikiye ayrılmaktadır. PAAG 'ın 2000 yılında 2.2 milyon Amerikalıyı etkilediği tahmin ediliyordu ve yaygınlığı %50'lik bir artışla 2020 yılında 3,36 milyon kişiye ulaşması öngörülmüştür. Kan damarlarının iç yüzeyini kaplayan endotel hücreleri glokom da dahil olmak üzere yaygın olarak yaşa bağlı birçok hastalığın etyopatogenezinde rol alır. Vasküler endotelyum vazodilatatör nitrik oksit (NO) ve vazokontruktor endotelin-1 aracılığı ile mikrosirkülasyonu regüle etmektedir.Yaşla beraber NO seviyelerinde azalma ile beraber glokomlu hastaların azalan NO seviyeleri aköz hümörde rapor edilmiştir. Glokomun yaygınlığı yaşla birlikte sürekli artar. Eye Diseases Prevalence Research Group (EDPRG'ye) göre, 40-49 yaş aralığındaki beyaz kadınlar arasında PAAG yaygınlığı % 0.83, 70-74 yaş arasındaki kadınlarda % 2.16 ve en az 80 yaşında olanlarda % 6.94'dür. Glokomun güçlü bir genetik bileşeni de vardır: PAAG'lı bir ilk dereceli akrabası olan bir kişi, aile geçmişi olmayan birinde göre hastalığı geliştirme olasılığı 10 kat daha yüksektir. Miyopi ve düşük diastolik perfüzyon basıncı da birincil PAAG için risk faktörleridir (Friedman, 2004). Patofizyolojik olarak, PAAG, diğer edinilen optik nöropatilerden, retinal ganglion hücre aksonlarının ve destekleyen glia ve damarlarının kaybı nedeniyle giderek ince hale gelen optik sinir başının görünümüyle ayırt edilir. Daha çok retinal ganglion hücreleri etkilenen, ortalama küpün büyüklüğü optik diskin genel büyüklüğüne göre artar Yüksek göz içi basıncı (GİB) PAAG'nin belirleyici klinik bir özelliği değildir, çünkü bazı glokom hastaları normal aralığın içinde olan GİB'ye sahiptir. Yüksek (GİB) artık hastalığın nedensel faktöründen ziyade bir ilişki faktörü olarak kabul edilir. Ancak, GİB, hem glokom gelişme riskini hem de ilerlemesini azaltmak için gösterilen tek değiştirilebilir faktördür. Oldukça yüksek GİB ve göz ağrısı açı kapanma glokomu (akut açı kapanma krizi) ile ortaya çıkabilir, ancak kronik açı kapanması olan birçok hastada asemptomatik de olabilir. PAAG, diğer optik nöropati hastalıklarından aylarca yıllarca yavaş ilerlemesi ve optik diskin merkezi kısmının anormal derinleşmesi ile ayırt edilir. Durum genellikle ağrısızdır ve görme alanını önemli ölçüde azaltarak oldukça ileri seviye olana kadar görme kesintisinde dramatik bir değişiklik yaratmaz. Araştırmalar, glokomu olan kişilerin yaklaşık yarısının hastalığından habersiz olduğunu göstermiştir. PAAG ile ilişkili görme kaybı genellikle ilerleyici ve geri dönüşümsüzdür, hastalık erken aşamasında periferik görme alanını etkiler ve hastalık son aşamasındaki merkezi görme keskinliği düşer (Quigley ,2011).

Diyabetik Retinopati (DR)

DR, Amerika Birleşik Devletleri'nde 20 ila 74 yaş arasındaki yetişkinler arasında yeni yasal körlük vakalarının önde gelen nedenidir (Zhang ,2010). Yaklaşık 10.2 milyon Amerikalı yetişkin diyabetli olduğu bilinmektedir. (Antonetti ,2012)2005'ten 2008'e kadar yapılan Ulusal Sağlık ve Beslenme derneğinde 40 yaşın üzerindeki diyabetli yetişkinlerin %28,5 olduğu ve bunlarında %4,4'ünün ise DR'den görme kaybı yaşadığı bildirildi. Diyabetin süresi DR prognozunu belirleyen en önemli risk faktörüdür (Zhang,2010). DR'nin yaygınlığının ve şiddetli DR'ye ilerleyen diyabetli kişilerin oranı son birkaç on yılda önemli ölçüde azaldığına dair bazı kanıtlar vardır. Bu eğilimler muhtemelen daha iyi genel diyabet yönetimi, kan glukozu sıkı izleme, daha yoğun glisemi ve kan basıncı kontrolü, yeni ilaçlar, ve tarama ve eğitim programları sonucu olmaktadır. Amerika Birleşik Devletleri'nde diyabetli yetişkinlerin yalnızca küçük bir bölümü (%7.3) glisemik kontrol için önerilen hedeflere (glikozlu hemoglobin seviyesi <7%, kan basıncı <130/80 mm Hg ve toplam kolesterol seviyeleri <200 mg/dL) ulaşmıştır. Klinik olarak, DR, proliferatif ve non proliferatif olmak üzere iki farklı formda sınıflandırılır. Non-proliferative DR'nin en erken klinik özellikleri mikroanevrizmalar, retinal kapillerin küçük genişlemeleri ve ardından küçük intraretinal kanamalardır. Bu anormallikler 20 yıl sonra tip 1 diyabetli tüm kişilerde ve tip 2 hastalığı olanların yaklaşık yüzde 80'inde bulunur. Bunların ilerlemesi ile intraretinal kanamalar daha büyük ve daha sayısız hale gelir ve pamuk yün noktaları (sinir-fiber katmanındaki nekroz alanları) ve vasküler anormallikler (gelişmiş, eğri, retinal damarların düzensiz görünümü) eşlik edebilir. Non-proliferative DR genellikle semptomsuz olsa da, hastalık ilerledikçe proliferatif DR'ye dönüşme riski artar. Proliferatif DR evresinde, vitreous alana yayılabilen yeni retinal kan damarlarının çoğaltılması beraberdir. Bu damarlar anormal olarak kırılgandır ve bu nedenle vitreus boşluğunda kanamaya yol açabilirler. Maküler ödem (DME), hiperpermeable retinal kapillerden, retina'nın merkezi kısmı olan makulaya sıvı sızdığında ortaya çıkar. Endojen angiojenez inhibitörü pigment epitel kaynaklı büyüme faktörünün düşük seviyeleriyle birlikte hipoksi yanıtında artan VEGF ekspresyonu, DME'de neovaskularizasyonun başlangıcı ve kan-retinal bariyerin bozulması için önemli bir faktördür (Saydah, 2004).

Kuru Göz

Kuru göz önemli göz rahatsızlığı ve görme bozukluğuna yol açan yaygın bir durumdur. Yaklaşık 40 milyon Amerikalıda göz kuruluğu

bulunmaktadır. Kuru gözün yaygınlığı yaşla birlikte önemli ölçüde artar, 60 yaşın altındaki kişilerin yaklaşık yüzde 8.4'ünden 80 yaşın üzerindeki kişilerin yüzde 19'unda göz kuruluğu gelişmektedir. Kadınlar erkeklerden daha fazla etkilenir (%16.7 vs. %11.4) Kuru göz, yaygın olarak gözyaşı miktarında azalma ile birlikte göz filminin osmolalitesinin artması ile karakterizedir. Gözde batışma, rahatsızlık, görme bozukluğu ve gözyaşları filminin istikrarsızlığına yol açar. En şiddetli formunda (dördüncü derecede), belirgin kornea bozukluğu ve erozyonları, bulunmaktadır (Moss ,2000). Kuru göz aköz tabaka yetmezliğine bağlı (Sjögren Sendromu ve Non- Sjögren) ve evaporatif (meibomian bez hastalığı, açıkta kalma, eksik göz kırpma, kontakt lense bağlı, çevresel faktörlere bağlı) olarak sınıflandırılır. Non-Sjögren kuru gözün en sık nedeni primer yaşa bağlı hiposekresyondur. Yine yaşla birlikte artan duyusal ve motor refleks kaybıyla seyreden nörolojik lezyonlar (Örn. Parkinson Hastalığı) diğer bir nedendir. Meibomian bezlerin sayısı yaşla beraber azalmakta ve yarıya düşmekte ve bu nedenle meibomian bezlerinin fonksiyon bozukluğu, ileri yaşla en sık ilişkili şekli olan buharlaşmış tip kuru gözdür. Buna ek olarak, yaşlılar tarafından kullanılan birçok yaygın ilaç ki bunlar depresyon, prostat, anksiyetei, ağrı, hipertansiyon, kalp aritmi ve diğer birçok sağlık durumu için (antikolinergikler, diüretikler, opioidler, sakinleştirici/hipnotikler, antiandrojenler) kullanılamtadır bunlar göz kuruluğunu teşvik edebilir veya kötüleştirebilir. Hastalık tanısında Schirmer testi gözyaşı filmi parçalanma zamanı, oküler yüzey boyanma (florescein, rose bengal), laktoferrin düzeyi ölçümü, fenol kırmızısı iplik testi, gözyaşı meniskometri ölçümü ve gözyaşı film ozmolaritesi ve impresyon sitolojisi kullanılabilir (Dry Eye WorkShop, 2007).

KAYNAKLAR

Abdel-Khalek LMR, Williamson J. Lee WR (1978). Morphological changes in the human conjunctival epithelium. I. In the normal elderly population: Br J Ophthalmol; 62:792-99.

Antonetti DA, Klein R, Gardner TW (2012). Diabetic retinopathy. N Engl J Med.366(13):1227-1239

Congdon N,O Colmain, Klaver CC ve ark. (2004)..The Eye Diseases Prevalence Research Group.

Causes and prevalence of visual impairment among adults in the United States. Arch Ophthalmol,122(4):477-485.

de Jong PT. (2006). Age-related macular degeneration. N Engl J Med.355(14):1474-1485.

Duncan G, Wormstone IM, Davies PD (1997): The aging human lens: Structure, growth, and physiological behaviour. Br J Ophthalmol. 81(10):818-23.

Dry Eye WorkShop (2007). The definition and classification of dry eye disease: report of the Definition and Classification Subcommittee of the International Ocul Surf. 2007;5(2): 75-92.

Ehrlich R, Harris A, Kheradiya NS, Winston DM, ve ark. (2008). Age related macular degeneration and the aging eye. Clin Interv Aging.3(3):473-482

Farager RG, Mulholland B, Tuft SJ, Sandeman S, Khaw PT. (1997). Aging and the cornea. Br J Ophthalmol;81(10):814-7.

Friedman DS, O Colmain BJ, Munoz B ve ark. (2004). The Eye Diseases Prevalence Research Group. Prevalence of age-related macular degeneration in the United States. Arch Ophthalmol. 122(4):564-572.

Friedman DS, Wolf RC, O Colman BJ ve ark. (2004).The Eye Diseases Prevalence Research Group. Prevalence of open-angle glaucoma among adults in the United States. Arch Ophthalmol. 122(4):532-538

Harwerth RS, Wheat JL, Rangaswamy NV (2008). Age-related losses of retinal ganglion cells and axons. Invest Ophthalmol Vis Sci.49(10):4437-4443.

Hayreh SS: (1998).Central retinal vein occlusion. Stamper RL, Nagpal PN (Ed). Retinal vascular disorders. Ophthalmology Clinics of North America. .B.Saunders, Philadelphia, 11(4): 559-589.

Klein R, Cruickshanks KJ, Nash SD ve ark. (2010).The Prevalence of Age-Related Macular Degeneration and Associated Risk Factors: The

Beaver Dam Offspring Study Arch Ophthalmol. 128(6): 750–75819. 20.

Klein R, B.E. Klein, (2013).The prevalence of age-related eye diseases and visualimpairment in aging: current estimates, Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 54 (14) ORSF5–ORSF13.

Liu YC, Wilkins M, Kim T, Malyugin B, Mehta JS. (2017). Cataracts. Lancet;390:600-12.

Moss SE, Klein R, Klein BE. (2000). Prevalence of and risk factors for dry eye syndrome. Arch Ophthalmol.118(9):1264-1268.

Maden A1 (1995). İnvolüsyonel entropion. Oküloplastik cerrahi. Punto yayıncılık. İzmir.141-145.

Pascolini D,Mariotti SP. (2010). Global estimates of visual impairment Br J Ophthalmol 2012;96:614–618.

Quigley HA(2011). Glaucoma. Lancet.. 377(9774):1367-1377.

Rein DB, Zhang P, Wirth KE, ve ark. (2006).The economic burden of major adult visual disorders in the United States. Arch Ophthalmol.124(12):1754-1760

Saydah SH, Fradkin J, Cowie CC. (2004). Poor control of risk factors for vascular disease among adults with previously diagnosed diabetes. JAMA.291(3):335-342.

Van Haeringen NJ (1997). Aging and the lacrimal system. Br J Ophthalmol; 81(10):824-6.Zhang X, Saaddine JB, Chou CF, Cotch MF, ve ark (2010). Prevalence of diabetic retinopathy in the United States, 2005-2008. JAMA. 304(6):649-656.

DENGE BOZUKLUKLARINDA SUBJEKTİF DEĞERLENDİRMENİN ÖNEMİ

Deniz Uğur CENGİZ

- Kurum Bilgisi: Odyoloji Bölümü, Sağlık Bilimleri Fakültesi, İnönü Üniversitesi, Malatya/TÜRKİYE
- ORCID: 0000-0002-7855-0251
- Mail: deniz.cengiz@inonu.edu.tr

Sanem Can ÇOLAK

- Kurum Bilgisi: Odyoloji Bölümü, Sağlık Bilimleri Fakültesi, İnönü Üniversitesi, Malatya/TÜRKİYE
- ORCID: 0000-0002-7566-7964
- Mail: sanemcan.colak@inonu.edu.tr

Denge Bozukluklarında Değerlendirme Basamakları

Bireyin içerisinde bulunduğu ortamda günlük yaşantısını sürdürebilmesi, uzaysal oryantasyonunu koruyabilmesi için vestibüler, vizüel, proprioseptif sistem, serebellum ve korteks gibi yapıların uyum içerisinde çalışması gereklidir (Khan & Chang, 2013). Bu sistemleri etkileyecek bir patoloji varlığında, fizyolojik ya da metabolik değişiklikler sebebiyle denge bozukluğu meydana gelir. Baş dönmesi ve dengesizlik birçok hastalığın semptomu olabilir (Brandt ve ark., 2013). Bu süreçte ayırıcı tanının belirlenmesinde bütüncül değerlendirme önemlidir.

Baş dönmesi ve dengesizlik şikâyeti ile başvuran hastalarda değerlendirmenin ilk basamağı detaylı bir hikâye almak olmalıdır. Hastanın semptomları, şiddeti ve özellikleri hakkında vereceği her bilgi önemlidir. Detaylı hikâyesi alınan hastaların tanılama süreci için yol haritası oluşturulur. Süreç yönetimi planlanarak objektif ve sübjektif yaklaşımlar ile tanıya gidilir. Bu süreçte değerlendirme ölçütlerini doğru bir şekilde belirlemek ve hastayı kapsamlı olarak değerlendirmek gereklidir. Baş dönmesi ve dengesizliğin kişiyi fiziksel, ruhsal ve sosyal yönden etkileyebileceği unutulmamalıdır. Değerlendirme aşamasında hastaya bütüncül yaklaşmak tedavi sürecinin daha etkili ilerlemesini sağlayacaktır.

Hikâye alma

Denge bozukluğu yaşayan bireyin değerlendirme öncesi hikayesinin alınması süreç hakkında yol gösterici bilgiler vermektedir. Alınan bilgiler ile bazı hastalıklar ekarte edilirken bazı hastalıklara ise şüphe ile yaklaşılır. Hikâye alınırken sorulması gereken sorular, baş dönmesi hissinin tarifi, bulantı, kusma, işitme kaybı, kulak çınlaması, kulakta dolgunluk hissi, osilopsi, baş ağrısı, uyuşukluk gibi eşlik eden otolojik-nörootolojik ve nörolojik semptomların varlığı, semptomların ne zaman başladığı ne kadar süre devam ettiği, rahatsız edicilik seviyesi, semptomları tetikleyen durumlar ve koşullar, kronik hastalık varlığı, ilaç kullanımı ve psikolojik durum sorgulanmasıdır (Aksoy, 2019).

Hikâye alma aşaması, değerlendirme testlerine geçmeden önce yeteri kadar zaman ayırılması gereken bir aşamadır. Bu süreçte hastanın vereceği her bilgi oldukça önemlidir. Bu bilgiler hangi duyusal bozukluğun ya da patolojinin denge bozukluğu yarattığının belirlenmesine katkı sağlar (Hale ve ark., 2015). Baş dönmesi terimi spesifik olarak kullanılamayan bir terimdir.

Kişi baş dönmesini, çevreyi dönüyormuş gibi hissediyorum, ben dönüyormuş gibi hissediyorum, zemin ayaklarımın altından kayıyor, havada süzülüyorum gibi hissediyorum şeklinde ifade edebilir. Tarif edilen baş dönmesi hissi ile patolojinin periferik mi santral mi olduğuna dair yorum yapılabilir. Baş dönmesine eşlik eden semptomlar hastalık hakkında ipucu verebilir. Örneğin tinnitus, işitme kaybı ve kulakta dolgunluk hissinin olması Meniere hastalığını (Chen ve ark., 2023) ön plana çıkarırken, baş ağrısının olması vestibüler migrene (Lempert ve ark., 2022) dikkatleri çekmektedir. Ayrıca semptomların ne zaman başladığı ne kadar süredir devam ettiği ve şiddetindeki değişiklikler hastalık ve hastalığın prognozu hakkında bilgi verebilir. Semptomları tetikleyen durumların sorgulanması hastalığı belirlemede bir başka ipucudur. Örneğin baş dönmesinin baş hareketleri ile tetiklenmesi en sık karşılaşılan periferik vestibüler bozukluk olan benign paroksismal pozisyonel vertigoyu işaret etmektedir. İlaçların sorgulanması ve etken maddelerinin incelenmesi ile vestibülotoksik bir etkinin olup olmadığı belirlenebilir (Tallandier, 2023).

Kısaca hikâye alma değerlendirmenin önemli bir aşamasıdır. Hastanın görüşme sırasında verdiği bilgiler oldukça değerli olup klinisyene hastalık hakkında ipuçları sağlar. Hastanın yaşadığı semptomları net bir şekilde tanımlaması ayırıcı tanıya ulaşmada doğru bir yol izlenmesini sağlayabilir.

Fizik Muayene

Detaylı hasta öyküsünün yanı sıra otolojik-nörootolojik ve nörolojik inceleme de tanıda oldukça önemlidir (Brandt, 2013). Denge sistemini oluşturan unsurlardan biri olan vizüel sistem bir patoloji varlığında etkilenir. Bu sebeple vestibüler bozuklukların değerlendirilmesinde göz hareketleri önemli bilgiler sağlar. Denge bozukluklarında fizik muayenenin ilk aşaması göz hareketlerinin değerlendirilmesi olmalıdır. Gözlerin istemsiz hareketi nistagmus olarak adlandırılır. Spontan nistagmus varlığı incelenmeli, fiksasyonla baskılanıp baskılanmadığı gözlenmelidir. Fiksasyonla baskılanan nistagmus periferik patolojiyi işaret ederken fiksasyonla baskılanmayan nistagmus santral patolojiyi işaret eder (Korda ve ark., 2021).

Vestibüler ve işitme reseptörleri anatomik olarak komşudur. Bu iki sistemin birbirleriyle önemli bağlantıları vardır. Bu sebeple bazı denge bozukluklarında işitsel semptomlar görülebilirken bazı işitme bozukluklarında da vestibüler semptomlar görülebilmektedir. Bu sistemlerin ilişkili olması sebebiyle vestibüler sistem değerlendirmesinde işitme sistemi de incelenmelidir. Baş dönmesi şikâyeti ile kliniğe başvuran hastaların dış kulak yolu muayenesi yapılmalı, buşon varsa temizlenmeli, işitme testleri

yapılarak işitsel sistemin bütünlüğü değerlendirilmelidir (Nandi and Luxon, 2008). İşitme sisteminin bütünlüğü ilerleyen bölümlerde anlatılacak olan objektif değerlendirme testlerinin sonuçlarını da etkilemektedir. Bu sebeple objektif testlerden önce kulak muayenesi ve işitsel değerlendirme önem arz eder.

Vestibüler çekirdekler ile spinal kord motonöronlarının bağlantıları bulunmaktadır. Dengenin korunmasında görev alan vestibülospinal sistemin değerlendirmesinde yatak başı test yöntemleri kullanılmaktadır. Yatak başı muayene kliniklerde patolojinin santral ve/veya periferik ayrımının yapılmasında, periferik patoloji varlığında yönünün belirlenmesinde yardımcı olur. Bu testler objektif değerlendirmeden önce yararlı bilgiler sağlar. Romberg, tandem gait, fukuda, diadokinezi, past-pointing sıklıkla kullanılan yatak başı testlerdendir (Baloh & Kerber, 2011).

Denge Sisteminin Objektif Testler ile Değerlendirilmesi

Detaylı hikayesi alınan ve fizik muayenesi yapılan hastanın periferik ya da santral patolojisinin yerini belirlemek ve patoloji hakkında nicel veri elde edebilmek için objektif test yöntemlerine ihtiyaç vardır. Kliniklerde kullanılan objektif test yöntemleri vestibüler sistemin farklı bölümlerini inceler (Özdek, 2016). Sıklıkla kullanılan vesitbüler değerlendirme araçları, videonistagmografi, video head impulse test, vestibüler uyarılmış miyojenik potansiyeller testi, rotasyonel sandalye testi ve postürografidir.

Videonistagmografi, göz hareketlerini kızılötesi kameralarla eş zamanlı izlemeyi sağlayan, kaydeden ve analizini yapan vestibüler değerlendirmede altın standart bir testtir (Kang ve Kim, 2015). Düz bakışı sürdürebilmeyi değerlendiren gaze testi, sakkad, pursuit ve optokinetik sistemi değerlendiren okülomotor testler, herhangi bir uyarı olmaksızın oluşan nistagmusu değerlendiren spontan nistagmus testleri, vestibüler hipofonksiyon varlığını ortaya koymak ve patoloji tarafını belirlemek için head shake testi yer almaktadır. Ayrıca benign paroksismal pozisyonel vertigoda etkilenen kanalı belirlemek için pozisyonel testler yer almaktadır. Ek olarak vestibüler hipofonksiyonu düşük frekanslarda değerlendiren ve patolojinin tarafını belirleyen kalorik test de videonistagmografinin alt testidir. Video head impulse test, altı semisirküler kanala belirli açılarda yüksek frekansta doğal uyarı verilerek vestibülooküler refleksi değerlendiren kızılötesi teknolojiye sahip kamera ile göz hareketlerini kayıt altına alan vestibüler sistem değerlendirme testidir (MacDougall ve ark., 2009). Vestibüler uyarılmış

miyojenik potansiyeller testi yüksek şiddetli ses ile otolit organların uyarılması sonucu kaslarda oluşan yanıtı ölçen test yöntemidir (Rosengren ve ark., 2010). Rotasyonel sandalye sinüzoidal ve sabit hız ile döndürerek vestibüler sistemin uyarılması temeline dayanan güvenilir bir test yöntemidir (Furman, 2010). Postürografi ise vestibüler, vizüel ve somatosensöriel sistemlerin kombinasyonlarını değerlendiren, statik ve dinamik dengeyi ölçen bir değerlendirme testidir (Monsell ve ark., 1997).

Objektif testler ile mevcut olan patolojinin yeri ve vestibüler sistemin hangi mekanizmasının etkilediği belirlenir. Objektif değerlendirme testleri somut ve nicel veri sağladıkları için kesin tanıda etkisi oldukça büyüktür. Ancak objektif test bulguları tanıda tek başına yeterli olmayabilir. Vestibüler bozukluklardan dolayı meydana gelen semptomlar kişinin hayatında fiziksel, sosyal ve psikolojik yönden birçok engelliliğe sebep olabilmektedir. Yaşanan engelliliğin şiddeti ise kişiden kişiye göre değişmektedir. Aynı objektif test bulgularına sahip iki bireyin sübjektif yakınmaları birbirinden farklı olabilir (Viergever ve ark., 2021). Bu farklılık objektif ve sübjektif ölçüm yöntemleri arasında bir ilişki olmadığı anlamına gelmez. Literatürde objektif ve sübjektif ölçümlerin birbiri ile ilişkili olduğunu bildiren çalışmalar yer almaktadır **(**Menant ve ark., 2020; Jananusart ve ark., 2019**).** Değerlendirme aşamasında her iki ölçümün tek başına kullanılması tanıyı ve hasta üzerindeki etkisini belirlemede yetersiz kalmasına neden olacaktır (Cameron & Huisinga, 2013). Bu sebeple objektif ve subjektif yaklaşımların bir arada kullanılması tanı aşamasında daha güvenilir sonuçlar elde edilmesini sağlar.

Subjektif Değerlendirme

Denge bozukluğu olan bireylerde objektif test yöntemleri patolojinin fonksiyonel sonuçları hakkında tam olarak bilgi vermez (Hale ve ark., 2015). Bu sebeple subjektif yaklaşımlara ihtiyaç vardır. Vestibüler sistemdeki patolojilerin ortaya çıkarttığı semptomlar ve bu semptomların karakteristik özellikleri kişiden kişiye göre değişiklik göstermektedir. Hastaların yaşadıkları semptomları kendi bakış açıları ile anlatmaları tanıda önemli bir yere sahiptir.

Vestibüler sistem hastalıkları yalnızca fizyolojik değişikliklerin doğrudan bir sonucu değildir. Bilişsel, duygusal ve çevresel faktörler hastalıkların semptomlarını büyük oranda etkilemektedir. Subjektif değerlendirme ölçümleri hastalığın semptomlarını değerlendirmenin yanı sıra yaşamın hangi alanında engelliliğe sebep olduğunu da göstermektedir (Viergever ve ark., 2021). Subjektif ölçüm yöntemleri hem tanı hem de tedavi

aşamasında klinisyene önemli bilgiler sağlar. Her hastalığın neden olduğu engellilik düzeyi farklıdır. Benign paroksismal pozisyonel vertigoda baş dönmesi, hastalık tedavi edilmediği sürece baş hareketi ile tetiklendiğinden fiziksel, fonksiyonel ve duygusal engelliliğe sebep olmaktadır (Huebner ve ark., 2013). Ancak Meniere hastalığında ataklar arası dönem asemptomatik izlediği için (Lee ve ark., 2020) minimum düzeyde etkilenim gözlenebilir. Subjektif verilerden elde edilen bilgiler sonucunda tedavi süreci hastanın ihtiyaçlarına göre kişiselleştirilir. Subjektif değerlendirme aynı zamanda tedavi yaklaşımının etkinliğini hasta perspektifinden değerlendirmek içinde kullanılır. Tanı ve tedavi aşamasında klinisyene değerli bilgiler sağlaması açısından oldukça önemli bir yaklaşımdır.

Subjektif Değerlendirmede Alt Parametreler

Subjektif değerlendirme ile denge bozukluğunun kişide yarattığı etkiler genel bir çerçeve içerisinde değerlendirilir. Denge bozuklukları kişide düşmelere ve buna bağlı olarak fiziksel aktivite kısıtlamasına, anksiyete ve depresyon gibi psikolojik sorunlara, uyku düzensizliğine ve tümüyle yaşam kalitesinin azalmasına sebep olabilmektedir. Baş dönmesi ve dengesizlik şikâyeti ile kliniğe başvuran hastaların yaşadıkları baş dönmesinin şiddeti ve kişinin yaşantısına etkisi gibi durumlar detaylı hikâye alınarak öğrenilebilir. Fakat bu durumlarda geçerlilik ve güvenilirlikleri ispat edilen anket ve ölçek kullanmak daha hassas sonuçlar elde etmemizi sağlayacaktır. Baş Dönmesi Engellilik Envanteri (Jacopson and Newman, 1990), Avrupa Vertigo Değerlendirme Ölçeği (Mègnigbêto ve ark., 2001), Vertigo Semptom Skalası (Yardley ve ark., 1992) ülkemizde Türkçe geçerlilik ve güvenilirlikleri yapılmış baş dönmesi ve dengesizlik semptomlarını genel olarak ele alan, bu semptomların şiddetini değerlendirmek ve kişideki etkilerini tanımlamak için kullanılan ölçeklerdir.

Denge bozukluğu olan hastalar ayakta dururken, yürürken, merdiven inip çıkarken özellikle algısal uyaranlar varlığında ve sosyal çevrenin hareketli olduğu durumlarda oldukça zorlanırlar (Schniepp ve ark., 2014). Hastalar yürüme hızlarını değiştirirler, destek tabanını genişletirler, kendilerine güvenemedikleri için bir yardımcı ile yürümeyi tercih ederler. Denge bozukluğu olan hastalar düşmeye bağlı yaralanmalar yaşayabilirler (Alyono, 2018). Ülkemizde geçerlilik ve güvenilirliği yapılan, hastaların düşme korkusu, bu korkunun hayatlarını ne düzeyde kısıtladığı, psikiyatrik çağrışımlar ve öz-yeterlilik ile ilgili durumlarda bilgi sahibi olabilmek için Uluslararası Düşme Etkinlik Ölçeği (Yardley ve ark., 2005), Morse Düşme

Ölçeği (Morse ve ark., 1989), Düşme Riski Anketi (Rubenstein ve ark., 2011) değerlendirmede kullanılabilir. Hastaların yaşadıkları düşme korkusu ve öngörülemeyen baş dönmesi atakları, hastaların günlük yaşam aktivitelerinde kısıtlamaya sebep olmaktadır (Grill ve ark., 2012). Günlük işlerini yerine getiremeyen bireylerde bağımlılık ve sosyal izolasyon açığa çıkmaktadır. Denge bozukluğu olan bireylerin fiziksel aktivitelerinin ne düzeyde etkilendiğini belirlemek, hangi durumlarda kısıtlılık yaşadığını anlayabilmek amacıyla ülkemizde Türkçe geçerlilik ve güvenilik çalışması yapılan Vestibüler Bozukluklarda Günlük Yaşam Aktiviteleri Ölçeği (Cohen ve Kimball, 2000), Katz Günlük Yaşam Aktivite Ölçeği (Katz ve ark., 1963), Lawton Enstrümental Günlük Yaşam Aktiviteleri Ölçeği (Lawton ve Brody, 1969) ve Nottingham Genişletilmiş Günlük Yaşam Aktiviteleri Ölçeği (Nouri ve Lincoln, 1987) kullanılabilir.

Denge bozukluğu ve aksiyete ilişkisi uzun yıllardır bilinmektedir (Balaban ve Jacob, 2001). Nörootolojik hastalıklar anksiyete ve depresyonu tetikleyebilir, önceden var olan psikolojik bozukluğu şiddetlendirebilir (Staab, 2010). Baş dönmesi ataklarının öngörülemezliği, dengesizliğe bağlı düşme ve yaralanma korkusu, fiziksel aktivite kısıtlaması sonucu sosyal izolasyon, uyku ve günlük yaşam rutinlerinin düzensizliği hastaları anksiyete ve depresyona sürükleyebilir. Denge bozukluğu olan bireylerin psikolojik etkilenimlerini incelemek, objektif test sonuçları ile karşılaştırarak bozukluğun somatopsişik/psikosomatik ayrımını yapabilmek için ülkemizde Türkçe geçerlilik ve güvenilik çalışması yapılan Beck Anksiyete Ölçeği (Beck ve ark., 1998), Beck Depresyon Ölçeği (Beck ve ark., 1961), Durumluk ve Süreklik Kaygı Ölçeği (Spielberger ve ark., 1970) kullanılabilir. Tüm bu değerlendirmelere ek olarak hastaların yaşam kalitesini genel olarak değerlendirmek, yaşamının hangi alanlarında da engellilik yaşadığı ve ne düzeyde etkilendiğini belirleyebilmek için ise genel yaşam kalitesi ölçekleri olan ülkemizde geçerlilik ve güvenilirlik çalışmaları yapılmış EuroQol Genel Yaşam Kalitesi Ölçeği (Group, 1990), SF-36 Yaşam Kalitesi Ölçeği (Ware ve ark., 1996), WHOQOL-Bref Yaşam Kalitesi Ölçeği (Whoqol Group, 1998) kullanılabilir.

Tablo 1. Kliniklerde sıklıkla uygulanan ölçekler

Alt Parametreler	Ölçek İsimleri
Baş dönmesi, dizziness	Baş Dönmesi Engellilik Envanteri
	Avrupa Vertigo Değerlendirme Ölçeği
	Vertigo Semptom Skalası
Düşme	Uluslararası Düşme Etkinlik Ölçeği
	Morse Düşme Ölçeği
	Düşme Riski Anketi
Aktivite	Vestibüler Bozukluklarda Günlük Yaşam Aktiviteleri Ölçeği
	Katz Günlük Yaşam Aktiviteleri Ölçeği
	Lawton Enstrümental Günlük Yaşam Aktiviteleri Ölçeği
	Nottingham Genişletilmiş Günlük Yaşam Aktiviteleri Ölçeği
Anksiyete, depresyon	Beck Anksiyete Ölçeği
	Beck Depresyon Ölçeği
	Durumluk ve Süreklik Kaygı Ölçeği
Genel yaşam kalitesi	EuroQol Genel Yaşam Kalitesi Ölçeği
	SF-36 Yaşam Kalitesi Ölçeği
	WHOQOL-Bref Yaşam Kalitesi Ölçeği

Subjektif Değerlendirmenin Önemi

Baş dönmesi ve dengesizliğin hastaların üzerindeki fiziksel, psikolojik ve sosyal etkisi göz ardı edilemeyecek bir konudur. Hastalarda bütüncül değerlendirme yapmak için detaylı hikâye sonrası objektif ve sübjektif değerlendirme yöntemleri birlikte uygulanmalı ve cross-check yapılarak kesin tanıya gidilmelidir. Vestibüler sistem kompanzasyonunun gelişimine bağlı olarak bazı hastalıklarda objektif bulgular ile sübjektif bulgular uyuşmayabilir. Bu durumda sübjektif test yöntemleri hassas bilgiler sağlamaktadır (Aksoy, 2019). Hasta değerlendirmesinde objektif ve sübjektif yöntemlerin birlikte kullanılması ve her ikisinin birbiri ile ilişkisinin değerlendirilmesi önemlidir. Kliniğe denge bozukluğu ile başvurmuş kişilerde yalnızca patolojinin yerini saptayarak patolojiye yönelik tedavi uygulamak yerine denge bozukluğunun hastanın hayatına bütüncül olarak etkisinin ne olduğunu belirlemek ve bu konuda multidisipliner yaklaşımda bulunmak tedavi sürecinin daha etkili ve daha hızlı olmasına yarar sağlayacaktır. Bu değerlendirmelerde bir standardizasyon olması için ölçek ve anket gibi

sübjektif ölçüm araçları geliştirilmiştir. Denge bozukluğu olan bireylerde objektif test yöntemleri patolojinin fonksiyonel sonuçları hakkında tam olarak bilgi vermez (Hale ve ark., 2015). Bu sebeple sübjektif yaklaşımlara ihtiyaç vardır. Subjektif yaklaşımlar ile kişinin yaşadığı baş dönmesi ve dengesizliğin şiddeti değerlendirilir, hasta üzerindeki etkileri, hayatının hangi alanında engellilik yaşadığı tespit edilir, tedavi sürecinde multidisipliner yaklaşım gerekmesi durumunda yol haritası çizilir, tedavi öncesi ve sonrası değerlendirmeler ile tedavi başarısı takip edilir (Viergever ve ark., 2021).

Özetle subjektif değerlendirme, ekipman gerektirmeyen, düşük maliyetli, zaman alıcı olmayan, uygulanabilirliği yüksek bir yaklaşımdır. Değerlendirme sonucunda elde edilen bilgiler baş dönmesi şikâyeti ile kliniğe başvuran hastanın tanı aşamasında yol gösterici olarak, tedavi aşamasında ise ihtiyaca yönelik planlama yapabilmek amacıyla kullanılmaktadır. Tanı aşamasında yararlanabilmek amacıyla daha çok baş dönmesi semptomunun özelliklerinin sorgulandığı anket veya ölçekler kullanılmalıdır. Bu ölçüm araçları sayesinde semptomların özellikleri ve şiddeti belirlenerek tanıya ulaşmada önemli bilgiler elde edilir. Subjektif ve objektif değerlendirme yöntemlerinin kombine bir şekilde kullanılması ve yorumlanması klinik açıdan önemlidir. Çünkü baş dönmesi şikâyeti ile kliniğe başvuran bir hastanın objektif test bulgularında bir anormallik gözlenmezken subjektif bulgularında yüksek düzeyde etkilenim gözlenebilir. Bu değerlendirme ile hastaya yaklaşım daha doğru bir şekilde planlanır (Chiarovano ve ark., 2018).

Subjektif yöntemler tedavi aşamasının planlanmasında da kullanılmaktadır. Denge bozukluğu yaşayan hastaların tedavi sürecinde semptoma yönelik bütüncül yaklaşım, tedavi sürecini daha etkili kılmaktadır (Schmid ve ark., 2011). Örneğin subjektif değerlendirme ile baş dönmesi sonrası anksiyete ve depresyon oluştuğu gözlemlenen hastanın tedavi sürecinde multidisipliner yaklaşım ile psikoterapi alması vestibüler tedavinin daha hızlı ve olumlu yönde sonuçlanmasını sağlamaktadır (Brandt, 2000). Subjektif yöntemler aynı zamanda tedavi aşamasında tedavinin yararlılığına ilişkin bilgiler de sağlar (MacDowell ve ark., 2018). Tedavi öncesi, tedavi sırası ve sonrası değerlendirme ile hastanın iyileşme süreci takip edilebilir. Kısaca, denge bozukluğu ile kliniğe başvuran hastanın tanıdan tedaviye tüm aşamalarında subjektif değerlendirme yöntemleri etkili bir araçtır.

KAYNAKLAR

Aksoy S. (2019) Baş dönmesi ve denge bozukluklarında ölçme-değerlendirme. (2. Baskı). (Ed. Fazıl Necdet Ardıç). Vertigo içinde (235-245). İzmir: US Akademi.

Alyono JC. (2018). Vertigo and dizziness: understanding and managing fall risk. Otolaryngologic Clinics of North America, 51(4), 725-740.

Balaban, CD and Jacob, RG (2001) Background and history of the interface between anxiety and vertigo. J. Anxiety Disord., 15: 27–51.

Baloh RW, Kerber KA (2011) Bedside Examination of the Vestibular System (Eds. Robert W. Baloh, Kevin A. Kerber) Clinical Neurophysiology of the Vestibular System içinde (149-169) New York: Oxford University Press.

Brandt T, Dieterich M, Strupp M. (2013) Introductory Remarks. (Eds. Thomas Brandt, Marianne Dieterich, Michael Strupp), Vertigo and Dizziness içinde (1-50). London: Springer.

Brandt T. (2000). Management of vestibular disorders. Journal of neurology, 247, 491-499.

Beck AT, Epstein N, Brown G, Steer RA. (1988). An inventory for measuring clinical anxiety: psychometric properties. J Consult Clin Psychol. 56(6), 893-897.

Beck AT, Ward CH, Mendelson M, Mock J, Erbaugh J. (1961) An inventory for measuring depression. Arch Gen Psychiatry. 4, 561-71.

Cameron MH, Huisinga J. (2013). Objective and subjective measures reflect different aspects of balance in multiple sclerosis. Journal of Rehabilitation Research & Development, 50(10), 1401 — 1410.

Chen JY, Guo ZQ, Wang J, Liu D, Tian E, Guo JQ, Kong WJ, Zhang SL. (2023). Vestibular migraine or Meniere's disease: a diagnostic dilemma. Journal of Neurology, 270(4), 1955-1968.

Chiarovano E, Wang W, Reynolds P, MacDougall HG. (2018). Imbalance: Objective measures versus subjective self-report in clinical practice. Gait & posture, 59, 217-221.

Cohen S, Kimball, KT. (2000) Development of the Vestibular Disorders Activities of Daily Living Scale. Arch Otolaryngol Head Neck Surg. 126:881-7.

Furman JM (2010) Rotational testing: background, technique and interpretation. (Eds. S.D.Z. Eggers, D.S. Zee) Vertigo and Imbalance:

Clinical Neurophysiology of the Vestibular System Handbook of Clinical Neurophysiology içinde (141-149) Amsterdam: Elsevier.

Grill E, Furman JM, Alghwiri AA, Müller M, Whitney SL. (2013) Using core sets of the international classification of functioning, disability and health (ICF) to measure disability in vestibular disorders: study protocol. J Vestib Res. 23(6): 297- 303.

Group, T. E. (1990). EuroQol-a new facility for the measurement of health-related quality of life. Health policy, 16(3), 199-208.

Hale T, Trahan H, Parent-Buck T. (2015). Evaluation of the Patient with Dizziness and Balance Disorders (7. Baskı) (Ed. Jack Katz). Handbook of Clinical Audiology içinde. (399-425) Philadelphia: Wolters Kluwer Health.

Huebner AC, Lytle SR, Doettl SM, Plyler PN, Thelin JT. (2013). Treatment of objective and subjective benign paroxysmal positional vertigo. Journal of the American Academy of Audiology, 24(07), 600-606.

Jacobson G, Newman C. (1990) The development of the Dizziness Handicap Inventory. Arch Otolaryngol Head Neck Surg. 11(4), 424-427.

Jananusart T, Jariengprasert C, Tiensuwan M. (2019). Correlations between the thai version of dizziness handicap inventory (DHI-T) and vestibular function tests. Ann Clin Otolaryngol, 4(1), 1-5.

Kang S, Kim US. (2015) Normative data of videonystagmography in young healthy adults under 40 years old. Korean J Ophthalmol 29(2), 126-30.

Katz S, Ford AB, Moskowitz RW, Jackson BA, Jaffe MW. (1963). Studies of illness in the aged: the index of ADL: a standardized measure of biological and psychosocial function. jama, 185(12), 914-919.

Khan S, Chang R. (2013) Anatomy of the vestibular system: a review. NeuroRehabilitation, 32(3), 437-443.

Korda A, Zee DS, Wyss T, Zamaro E, Caversaccio MD, Wagner F, Kalla R, Mantokoudis G. (2021). Impaired fixation suppression of horizontal vestibular nystagmus during smooth pursuit: pathophysiology and clinical implications. Eur J Neurol. 28(8), 2614-2621.

Lawton MP, Brody EM. (1969) Assessment of older people: self-maintaining and instrumental activities of daily living. Gerontologist. 9, 179–86.

Lee SU, Kim HJ, Choi JY, Koo JW, Yang X, Kim JS (2020) Evolution in the fndings of head-impulse tests during the attacks of Menière's disease. Otol Neurotol 41, e744–e750

Lempert T, Olesen J, Furman J, Waterston J, Seemungal B, Carey J, Bisdorff A, Versino M, Evers S, Amir K, Newman-Toker D. (2022). Vestibular

migraine: diagnostic criteria (update). Journal of Vestibular Research, 32(1), 1-6.

MacDougall HG, Weber KP, McGarvie LA, Halmagyi GM, Curthoys IS. (2009) The video head impulse test: diagnostic accuracy in peripheral vestibulopathy. Neurol 73(14): 1134-4.

MacDowell SG, Wellons R, Bissell A, Knecht L, Naquin C, Karpinski A. (2018). The impact of symptoms of anxiety and depression on subjective and objective outcome measures in individuals with vestibular disorders. Journal of Vestibular Research, 27(5-6), 295–303.

Menant JC, Meinrath D, Sturnieks DL, Hicks C, Lo J, Ratanapongleka M. et al. (2020). Identifying key risk factors for dizziness handicap in middle-aged and older people. J Am Med Dir Assoc. 2020, 21(3), 344-350.

Mègnigbêto CA, Sauvage JP, Launois R. (2001) The European Evaluation of Vertigo (EEV) scale: a clinical validation stud. Rev Laryngol Otol Rhinol (Bord). 122(2), 95-102.

Monsell EM, Furman JM, Herdman SJ, Konrad HR, Shepard NT. (1997). Computerized dynamic platform posturography. Otolaryngology--head and neck surgery, 117(4), 394-398.

Morse JM, Morse RM, Tylko SJ. (1989). Development of a Scale to Identify the Fall-Prone Patient. Can. J. Aging. 8, 366–377.

Nandi R, Luxon LM. (2008). Development and assessment of the vestibular system. International Journal of Audiology, 47(9), 566-577.

Nouri FM, Lincoln NB. (1987) An extended activities of daily living scale for stroke patients. Clinical Rehabilitation. 1, 301-305.

Özdek A. (2016) Vertigoda Laboratuvar Testleri (Eds. Metin Önerci, Enis Alpin Güneri) Kulak Burun Boğaz Baş Boyun Cerrahisi Nörootoloji içinde. (495-512) Ankara: Hacettepe Üniversitesi Hastaneleri Basımevi

Rosengren S, Welgampola M, Colebatch J. (2010) Vestibular evoked myogenic potentials: past, present and future. Clin Neurophysiol 121(5), 636-51.

Rubenstein LZ, Vivrette R, Harker JO, Stevens JA, Kramer BJ. (2011). Validating an evidence-based, self-rated fall risk questionnaire (FRQ) for older adults. J Safety Res. 42(6), 493-499.

Schmid G, Henningsen P, Dieterich M, Sattel H, Lahmann C. (2011). Psychotherapy in dizziness: a systematic review. Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry, 82(6), 601-606.

Schniepp R, Wuehr M, Huth S, Pradhan C, Brandt T, Jahn K. (2014). Gait characteristics of patients with phobic postural vertigo: effects of fear

of falling, attention, and visual input. Journal of neurology, 261, 738-746.

Spielberger CD, Gorsuch RL, Lushene RE. (1970). Manual for the State-Trait Anxiety Inventory. Polo Alto:CA: Consulting Psychologists Press.

Staab J.P. (2010) Psychological aspects of vestibular disorders. (Eds. S.D.Z. Eggers, D.S. Zee) Vertigo and Imbalance: Clinical Neurophysiology of the Vestibular System Handbook of Clinical Neurophysiology içinde (502-522) Amsterdam: Elsevier.

Tallandier V, Merlen L, Chalansonnet M, Boucard S, Thomas A, Venet T, Pouyatos B. (2023). Three-dimensional cultured ampullae from rats as a screening tool for vestibulotoxicity: Proof of concept using styrene. Toxicology, 495, 153600.

Viergever K, Kraak JT, Bruinewoud EM, Ket JCF, Kramer SE, Merkus P. (2021). Questionnaires in otology: a systematic mapping review. Syst Rev. 20, 10(1), 119.

Ware JE, Snow KK, Kosinski M, Gandek B. (1996). The SF-36 health survey. Manual and interpretation guide, 2.

Whoqol Group. (1998). Development of the World Health Organization WHOQOL-BREF quality of life assessment. Psychological medicine, 28(3), 551-558.

Yardley L, Beyer N, Hauer K, Kempen G, Piot-Ziegler C, Todd C. (2005). Development and initial validation of the Falls Efficacy Scale-International (FES-I). Age Ageing. 34(6), 614-9.

Yardley L, Masson E, Verschuur C, Haacke N, Luxon L. (1992) Symptoms, anxiety and handicap in dizzy patients: development of the vertigo symptom scale. J Psychosom Res. 36(8), 731-741.

ESC/EAS KILAVUZ EŞLİĞİNDE DİSLİPİDEMİ

Ahmet SÜSENBÜK

- Kurum Bilgisi: Abdulkadir Yüksel Devlet Hastanesi Kardiyoloji Kliniği, Gaziantep/TÜRKİYE
- ORCID: 0000-0001-7575-0664
- Mail: susenbuk_ahmet@hotmail.com

1.GİRİŞ

Aterosklerotik Kardiyovasküler Hastalıklar (ASKVH) gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde erken ölümlerin başlıca nedenidir. ASKVH riskini artıran önlenebilir pek çok risk faktörü içinde en önemlisi dislipidemidir. ASKVH'yi önlemenin önemi tartışmasızdır. Sağlıklı yaşam tarzı davranışını teşvik ederek, sağlıksız yaşam tarzlarıyla ise mücadele ederek ve düşük yoğunluklu lipoprotein kolesterol (LDL-C) veya kan basıncı düzeyleri gibi risk faktörlerinin düzeylerini azaltarak bireysel düzeyde önlemler sağlanmalıdır (Cooney vd. 2009). Bu, yaşam tarzı alışkanlıklarını iyileştirmenin ve ASKVH'li hastalarda ve ASKVH gelişme riski yüksek olanlarda risk faktörü seviyelerini azaltmanın yanı sıra, her yaştan insanın sağlıklı bir yaşam tarzı benimsemeye veya sürdürmeye teşvik edilmesi gerektiği anlamına gelir.

2.DİSLİPİDEMİ

ESC/EAS (European Society of Cardiology / European Atherosclerosis Society) dislipidemi kılavuzu klinisyenlerin bireylerle kardiyovasküler (KV) riskleri ve sağlıklı bir yaşam tarzını benimsemenin ve sürdürmenin yararları ve lipitle ilişkili Kardiyovasküler Hastalık (KVH) risklerini erken değiştirmenin yararları hakkında etkili iletişimi kolaylaştırmak amacıyla geliştirilmiştir. KVH Avrupa'da her yıl 4 milyonun üzerinde insanın ölümünden sorumludur (Townsend vd. 2016). KV risklere ömür boyu yaklaşım düşünülmelidir (Catapano vd. 2016). Yeni kanıtlar, aterogenezisin başlatıcı kilit olayı arter duvarı içinde lipoproteinleri içeren düşük yoğunluklu lipoprotein kolesterolün (LDL-C) ve diğer kolesterol açısından zengin apolipoproteinB'nin (ApoB) tutulması olduğunu göstermiştir (Borén vd. 2020). Klinik çalışmalarla, LDL-C değerlerinin ne kadar düşükse, gelecekteki KV olayların riskinin de o kadar düşük olduğunu ve plazma LDL-C'sindeki mutlak değişiklikler ile ASKVH riski arasında tutarlı bir şekilde ilişki olduğu gösterilmiştir (Baigent vd. 2010). Ayrıca, Mendel randomize çalışmalarda, düşük LDL-C seviyelerine uzun süreli maruz kalmanın, daha düşük süreli LDL-C'ye maruz kalma ile karşılaştırıldığında, daha uzun süreli maruz kalma KV olayları orantılı olarak ilişkili olduğu kanıtlanmıştır (Ference vd. 2012). Bu nedenle, artan LDL- C değerlerinin ASKVH ile nedensel olarak ilişkili olduğuna ve LDL ve diğer ApoB içeren lipoproteinlerin mümkün olduğu kadar azaltılmasının KV olayları azalttığına dair gerçekler vardır.

Yüksek yoğunluklu lipoprotein kolesterolü (HDL-C) yükseltmeye yönelik son çalışmalar, mevcut tedavilerin ASKVH riskini azaltmadığını

göstermiştir. Plazma HDL-C ve ASKVH riski arasındaki ters ilişki, gözlemsel epidemiyolojideki en tutarlı ve tekrarlanabilir ilişkilendirmeler arasındadır (Varbo vd. 2013) Buna karşılık Mendel randomize çalışmalarda HDL-C'nin ASKVH riski ile nedensel olarak ilişkili olduğuna dair ikna edici kanıtlar sunulmamıştır (Frikke-Schmidt 2008). HDL parçacıklarının işlevini değiştiren tedavilerin ASKVH riskini azaltıp azaltmayacağı bilinmemektedir. Yüksek plazma TG seviyeleri, artan ASKVH riski ile ilişkilendirilmiştir. Benzer şekilde, TG'yi fibratlarla ve LDL-C düşürücü tedaviler ile düşürmek KV riskini azaltmaktadır (Silverman vd. 2016). Lipoprotein a (Lp a), ApoB bileşenine kovalent olarak bağlanan bir Apo(a) parçasına sahip bir LDL partikülüdür, endotel bariyerini serbestçe geçebilir, LDL'ye benzer şekilde arter duvarı içinde tutulabilir ve dolayısıyla ASKVH riskini artırabilir.

2.1. Lipitler ve Lipoproteinler

Plazmadaki lipoproteinler, enerji kullanımı, lipit birikimi, steroid hormon üretimi ve safra asidi için dokulara lipitleri taşır. Lipoproteinler, esterleşmiş ve esterleşmemiş kolesterol, trigliseritler (TG) ve fosfolipitler ve yapısal bileşenler, hücresel reseptör bağlanması için ligandlar ve enzim aktivatörleri veya inhibitörleri olarak işlev gören apolipoproteinler olarak adlandırılan protein bileşenlerinden oluşmaktadır. Kanda altı ana lipoprotein vardır; şilomikronlar, çok düşük yoğunluklu lipoprotein (VLDL) orta yoğunluklu lipoprotein (IDL), LDL, HDL ve lipoprotein a (Lp a).

2.1.1. Ateroskleroz Patofizyolojisinde Lipitlerin ve Lipoproteinlerin Rolü

TG açısından zengin daha küçük lipoproteinler ve bunların kalıntı parçacıkları da dahil olmak üzere çapı<70 nm olan tüm ApoB içeren lipoproteinler, özellikle proteoglikanlar gibi hücre dışı yapılarla etkileşime girdikten sonra sıkışıp kalabilecekleri endotelyal disfonksiyon varlığında endotel bariyerini geçebilir (Tabas, Williams, ve Borén 2007). Arteriyel duvarda tutulan ApoB içeren lipoproteinler, lipit birikmesine ve ateromun başlamasına yol açan karmaşık bir süreci tetikler ve bu lipoproteinlere sürekli maruz kalan arter duvarında zamanla aterosklerotik plaklar büyümeye başlar (Borén ve Williams 2016). ApoB içeren lipoproteinlerin plazma konsantrasyonları daha yüksek olan kişiler daha fazla partikül tutacak ve lipitleri daha hızlı biriktirecek, bu da daha hızlı büyümeye ve aterosklerotik plakların ilerlemesine yol açacaktır. Bir süre sonra plağın birleşimindeki değişikliklerle beraber aterosklerotik plak yükünün artması, plağın bozulmasıyla sonuçlanabilecek kritik bir noktaya ulaşır ve bozulan plak

üzerinde kan akışını akut olarak engelleyen bir trombüs oluşur ve bu da kararsız anjina, miyokard enfarktüsü (MI) veya ölümle sonuçlanabilecek duruma sebep olur. Bu nedenle, daha fazla ApoB içeren lipoprotein tutuldukça ve aterosklerotik plak yükü arttıkça, akut bir ASKVH olayı yaşanma riski hızla artar. Bu durum aterosklerozun ilerlemesini yavaşlatmak için ömür boyu ApoB içeren lipoproteinlerin düzeylerini düşük seviyelerde tutmaya yönelik sağlıklı bir yaşam tarzını teşvik etmenin gerekçesini ortaya koymaktadır (Ference vd. 2018).

Plazma lipit seviyeleri büyük ölçüde genetik faktörler tarafından belirlenir. Bir dizi monogeni lipit bozukluğu tanımlanmıştır; bunlar arasında en yaygın olanı ve KVH ile ilişkisi güçlü olan homozigot Ailesel Hiperlikolesterolemidir (AH) (Tablo 1). Heterozigot AH ve kombine AH de genetik geçiş gösteren ve popülasyonda nadir olmayan, erken dönemde ortaya çıkan KV olayların olmasındaki risk faktörlerindendir. AH olgularının %20-40'ında sorumlu gen tespit edilememektedir (Mach vd. 2020). AH tanısı konmuşsa aile taranmalıdır.

Tablo 1. Lipoprotein metabolizmasındaki genetik bozuklukları

Hastalık	Prevalans	Lipoprotein değişikliği	Sorumlu genler
Heterozigot AH	1/200-250	LDL-C yüksek	LDLR, APO B, PCSK9
Homozigot AH	1/160-320 bin	LDL-C yüksek	LDLR, APO B, PCSK9
Kombine AH	1/100-200	LDL-C, ApoB, IDL yüksek	USF1+modifiye edici genler
Ailesel disbetalipoproteinemi	1/5000	IDL, şilomikron yüksek	APO E
Ailesel lipoprotein lipaz eksikliği	1/1 milyon	VLDL, şilomikron yüksek	LPL, APOC2 ApoAV, LMF1 GPIHBp1,
Tangier hastalığı	1/1 milyon	HDL-C düşük	ABCA1
Ailesel Lesitin kolesterol asil transferaz eksikliği	1/1 milyon	HDL-C düşük	LCAT

2.2. Kardiyovasküler Risk Değerlendirme

ESC/EAS dislipidemi kılavuzu yeni kanıtlar ve çalışmalar sonucu lipit düşürücü tedavi ile KVH riskinin daha güvenli ve etkin bir şekilde minimum düzeye indirgenmesi amaçlamaktadır. Bir kişi için ASKVH'tan korunması onun toplam KV riski ile ilişkili olup, risk artması tedavinin yoğunluğunu da artırmaktadır. Başka kılavuzlarda farklı risk değerlendirme sistemleri

kullanılmaktadır. İdeal olan genelde ülkelerin verilerine göre spesifik olarak hazırlanan sistemlerdir. Avrupa rehberleri SCORE (Systemic Coronary Risk Estimation) sisteminin kullanılmasını KVH'lardan korunmak için önermektedir (Mach vd. 2020). Dökümante ASKVH, Tip 1 veya 2 Diabetes Mellitus (DM), kronik böbrek hastalığı (KBY, eGFR <30 mL/dk/1.73m2) olanlar genellikle yüksek veya çok yüksek KVH riskine sahiptir. Bu kişilerde risk belirleme sistemlerine gerek yoktur. Bazı risk faktörler de SCORE risklerini modifiye edebilmektedir (Tablo 2). Bilimsel kanıtlar ve klinik çalışmalar sonucunda yüksek riskli hastalar için yoğun medikal tedavi önerilir. Orta riskli hastalar için yaşam tarzı değişiklikleri ve bazı hastalara ilaç tedavisi önerilir. Düşük riskli hastalara ise bu düşük riski korumaları önerilir.

Tablo 2. SCORE riskini değiştiren faktörler

- KBY
- Sol ventrikül hipertrofisi
- Atrial fibrilasyon
- Psikososyal durum ve psikyatrik hastalıklar
- Alkol ile ilişkisiz yağlı karaciğer (Yeni eklendi)
- KVH öyküsü (kadınlar için<60, erkekler için <55 yaş)
- Kronik immunite aracılı enflamatuvar hastalık, HIV
- Fiziksel hareketsizlik ve obezite
- Sosyal yoksunluk
- Obstrüktif uyku apne sendromu

2.2.1. Risk Kategorileri

Çok Yüksek Riskli

Aşağıdaki durumlardan herhangi birini taşıyan kişiler:

- Klinik ya da görüntülemede kesinleşmiş, belgelenmiş ASKVH,
- Geçirilmiş MI revaskülarizasyonu (PCI, CABG), inme, GİA ve periferik arter hastalığı
- Görüntüleme ile belgelenmiş, ASKVH, KAG, BT taraması (iki majör epikardiyal arterin %50'nin üzerinde daraldığı çok damarlı koroner hastalık) veya karotid ultrasonu ile saptanan önemli derecede plak oluşumu gibi klinik olayların öngördürücüsü olduğu bilinen bulgular
- Hedef organ hasarına yol açan DM en az 3 major risk faktörü veya erken başlangıçlı Tip 1 DM (>20YIL)
- Ciddi KBY (eGFR <30)
- 10 yıl içinde ölümcül KVH riski için hesaplanmış SCORE ≥%10
- ASKVH ile Ailesel Hiperkolesterolemi (AH) veya AH ile beraber başka bir majör risk faktörü

Yüksek Risk

Aşağıdaki durumdaki kişiler:

- Belirgin şekilde yükselmiş tekli risk faktörleri, özellikle Total Kolesterol >310mg/dl, LDL-C >190mg/dl veya Kan Basıncı ≥180/110mmHg
- Majör risk faktörleri olmayan FH'li hastalar.
- Hedef organ hasarı olmadan DM hastaları, DM süresi ≥10 yıl veya başka bir ek risk faktörü
- Orta dereceli KBY (eGFR 30–59 mL/dk/1.73 m2).
- 10 yıl içinde ölümcül KVH riski için hesaplanmış SCORE ≥%5 ve <%10 arasında

Orta Risk

- Diğer risk faktörleri olmadan DM süresi <10 yıl olan genç hastalar (Tip1 DM <35 yaş; Tip 2 DM <50 yaş)
- 10 yıl içinde ölümcül KVH riski için hesaplanmış SCORE ≥%1 ve <%5 arasında

Düşük Risk

- 10 yıl içinde ölümcül KVH riski için hesaplanmış SCORE <%1

2.2.2. Kardiyovasküler Hastalıklardan Korunmak için Tedavi Hedefleri ve Amaçları

- Hiçbir şekilde tütün ürününe maruz kalınmamalıdır.
- Tam tahıl ürün, sebze, meyve ve balık ağırlıklı, doymuş yağ oranı düşük olacak şekilde beslenme
- Haftada 3,5-7 saat veya günlük 30-60 dk orta yoğunlukta fiziksel aktivite
- Vücut kite indeksi (VKİ) 20-25 kg/m2, bel çevresi <94 cm (erkeklerde), 80 cm (kadınlarda)
- Kan basıncı <140/90 mmHg
- LDL-C, ApoB, TG ve non-HDL-C düzeyleri düşürülmelidir.
- DM hastalarında HbA1c <%7 olmalıdır.

ASKVH olan olgularda tedavinin ana hedefi LDL-C düşürmektir. Kılavuz LDL-C düzeylerinin sekonder koruma için <55 mg/dL olarak belirlemiştir. Ancak tüm çok yüksek riskli hastalarda olduğu gibi bu dizeye ulaşmanın yanında başlangıç düzeyinden en az %50 düşüş sağlanması da gerekmektedir (Tablo 3).

Tablo 3. LDL-C için tedavi amaçlarına ilişkin öneriler	Sınıf	Kanıt düzeyi
Çok yüksek riskli hastaların sekonder korumasında, başlangıca göre ≥%50 LDL düşüşü ve <55 mg/dl LDL-C hedefi önerilir.	**I**	**A**
Çok yüksek riskli ancak AH'li olmayan hastaların primer korumasında, başlangıca göre ≥%50 LDL düşüşü ve <55 mg/dl LDL-C hedefi önerilir.	**I**	**C**
Çok yüksek riskli ve AH'li olan hastaların primer korumasında, başlangıca göre ≥%50 LDL düşüşü ve <55 mg/dl LDL-C hedefi düşünülmelidir.	**IIa**	**C**
Maksimum tolere edilebilen statin tedavisi altındayken 2 yıl içinde ikinci bir vasküler olay yaşayan (ilk olay ile aynı tipte olmasından bağımsız) ASKVH'li hastalarda <40 mg/dl LDL-C hedefi düşünülebilir.	**IIb**	**B**
Yüksek riskli hastalarda korumasında, başlangıca göre ≥%50 LDL düşüşü ve <70 mg/dl LDL-C hedefi önerilir	**I**	**A**
Orta riskli hastalarda <100 mg/dl LDL-C hedefi dşünülmelidir.	**IIa**	**A**
Düşük riskli hastalarda <116 mg/dl LDL-C hedefi düşünülebilir	**IIB**	**A**

2.3. Dislipidemide Tedavi

Birçok hastada monoterapiyle LDL-C hedeflerine ulaşılmasına rağmen, yüksek riskli veya çok yüksek LDL-C düzeylerine sahip hastaların çoğunda ek tedaviye ihtiyaç vardır. Bu durumda kombinasyon tedavileri önerilir (Tablo 3). Açlık TG >150 mg/dl olduğunda KVH riski artmasına rağmen, TG düzeylerini düşüren ilaçların kullanımı TG >200 mg/dl olan yüksek riski haslarda düşünülebilir (Tablo 5). Yapılan çalışmalar TG düzeylerini azaltan çeşitli ajanlarla (fibratlar, niasin, n-3 PUFA) KV olaylarda %12'lik bir azalma olduğunu göstermiştir (Maki vd. 2016). Kullanılan ilaçlar;

- Statinler
- Kolesterol Emilim İnhibitörleri (Ezetimib)
- Safra Sekestranları
- PCSK9 inh (Proprotein konvertaz substilisin/keksin tip 9), (Evolocumab, Alirocumab)
- Lomitapib (Mikrozomal TG transfer protein inh)
- Mipomersan (ApoB-100'ün mRNA kısmına bağlanan anti-sense oligonükleotid)
- Fibratlar (PPAR-alfa agonisti)
- Omeg-3 Yağ asidi (EPA VE DHA)

Tablo 4. LDL-C düzeyini düşürmeye yönelik farmakolojik tedavi önerileri	Sınıf	Kanıt düzeyi
Belirlenen risk düzeyine ait hedefe ulaşmak için tolere edilebilen maksimum doza çıkılabilen yüksek yoğunlukta statin reçete edilmesi önerilir	**I**	**A**
Maksimum tolere edilebilir statin dozu ile hedefe ulaşılamıyorsa ezetimib ile kombinasyon önerilir.	**I**	**B**
Çok yüksek riskli ancak AH'li olmayan hastaların primer korumasında statin maksimum tolere edilebilen dozu ve ezetimib ile LDL-C hedefine ulaşılmazsa PCSK9 inh ile kombinasyon düşünülebilir	**IIb**	**C**
Çok yüksek riskli sekonder korumasında statin maksimum tolere edilebilen dozu ve ezetimib ile LDL-C hedefine ulaşılmazsa PCSK9 inh ile kombinasyon önerilir	**I**	**A**
Çok yüksek riskli AH'li hastalarında (ASKVH veya başka majör risk faktörü bulunan) primer korumasında statin maksimum tolere edilebilen dozu ve ezetimib ile LDL-C hedefine ulaşılmazsa PCSK9 inh ile kombinasyon düşünülebilir	**I**	**C**
Statine dayalı bir rejim herhangi bir dozunda tolere edilemiyorsa (tekrar deneme sonrasında bile), ezetimib düşünülmelidir.	**IIa**	**C**
Statine dayalı bir rejim herhangi bir dozunda tolere edilemiyorsa (tekrar deneme sonrasında bile), ezetimib PCSK9 inh eklenmesi düşünülebilr.	**IIb**	**C**
Hedefe ulaşılmazsa statin ile safra asidi sekestranı kombinasyonu düşünülebilir.	**IIb**	**C**

Tablo 5. TG düzeyini düşürmeye yönelik farmakolojik tedavi önerileri	Sınıf	Kanıt düzeyi
Hipertrigliseridemisi olan yüksek riskli bireylerde KVH riskini azaltmak için ilk tercih edilen ilaç olarak statin önerilmektedir. (TG >200mg/dl)	**I**	**B**
Statin tedavisine rağmen TG düzeyleri 135-499 mg/dl olan yüksek riskli hastalarda kombine olarak n-3 PUFA düşünülmelidir.	**IIa**	**B**
TG >200 olan LDL-C hedefine ulaşılan primer koruma hastalarında kombine olarak fenofibrat veya bezofibrat düşünülebilir	**IIb**	**B**
TG >200 olan yüksek riskli LDL-C hedefine ulaşılan hastalarda kombine olarak fenofibrat veya bezofibrat düşünülebilir	**IIb**	**C**

2.4. Akut Koroner Sendromda Dislipidemi

Akut koroner sendrom (AKS) ile yatırılan hastalarda açlık-tokluk durumuna bakılmadan en kısa sürede lipit profili bakılmalı, kontraendikasyon olmadığı sürece 1-4. Gün yüksek doz statin tedavisi önerilir. AKS'den 4-6 hafta sonra lipit düzeyleri kontrol edilmelidir. Hedef değere ulaşılmazsa kombinasyon tedavilere geçilmelidir.

2.5. Kadınlarda Dislipidemi Tedavisi

Yüksek riskli kadınlarda ASKVH'nin primer ve sekonder korumasında statin tedavisi önerilir. Gebeliğin planlanması dönemi, gebelik ile emzirme dönemleri boyunca lipit düşürücü tedavi verilmemelidir. LDL-C değeri 160 mg/dl ve trombotik olay riski yüksek olan kadınlarda oral kontraseptif kullanımı kontraendikedir (Shufelt ve Bairey Merz 2009).

2.6. Yaşlılarda Lipit Tedavisi

Dünya genelinde ortalama yaşam süresi giderek artmaktadır ve KVH'lara bağlı ölümlerin çoğu 65 yaş üzeri hastalardır (Rosengren 2012). Yaşlı nüfusunda aterosklerozun yaygın olması, dislipidemiye ek olarak DM, HT ve obezite eşlik etmesi riski azaltmaya yönelik yaklaşımında önemini artırmaktadır. ASKVH'li yaşlı kişilerde de genç hastalardaki gibi statin tedavisi önerilir. Önemli böbrek yetmezliği veya ilaç etkileşimi olasılığı varsa statin tedavisi düşük dozda başlatılması ve hedef LDL-C değerine ulaşana kadar titre edilmesi önerilir.

2.7. Plazma Lipit Profilini İyileştirmek için Yaşam Tarzı Değişiklikleri

ASKVH'nin önlenmesinde beslenmenin merkezi rolü kapsamlı bir şekilde gözden geçirilmiştir (Dalen ve Devries 2014; Mente vd. 2009). Diyet faktörleri, KVH'nin gelişiminin, doğrudan veya plazma lipitleri, kan basıncı ve glukoz seviyeleri gibi geleneksel risk faktörleri üzerindeki etkileri yoluyla etkiler. Epidemiyolojik çalışmalardan elde edilen kanıtlar, daha yüksek oranda meyve, nişastalı olmayan sebzeler, fındık, baklagiller, balık, bitkisel yağlar, yoğurt ve kepekli tahıl tüketiminin yanı sıra rafine edilmemiş karbonhidrat, az işlenmiş kırmızı et tüketiminin daha düşük KV olay insidansı ile doğrudan ilişkili olduğu göstermiştir (McCrindle vd. 2017). Aynı zamanda hayvansal yağların bitkisel yağlar ve doymamış yağ asitleri ile değiştirilmesi de KV olay insidansını düşürdüğü gösterilmiştir. Hipertansiyonu Durdurmaya Yönelik Diyet Yaklaşımları (DASH) diyeti ve Akdeniz diyeti, her ikisi de KV

risk faktörlerini azaltmada ve ASKVH'nin önlenmesine yönelik etkili olduğu kanıtlanmıştır (Moore vd. 1999).

Yaşam tarzı önlemlerinin değerlendirilmesinde önemli bir yere sahip olan LDL-C düzeylerini düşürmek KV riskini azaltmak için ana hedeftir. Aşırı kilo, sıklıkla dislipidemiye katkıda bulunduğundan, kalori azaltmalı ve kişilerde enerji tüketimi artırılmalıdır. Vücut ağırlığı bazal değerin %51 kadar azaltılması lipit anomaliliklerini iyileştirir ve KV risk faktörlerini olumlu yönde etkiler (Zomer vd. 2016). Kilo kaybı insülin direncini kırar, HDL-C düzeyini yükseltir ve TG seviyelerini düşürür. Herhangi bir trans yağ tüketiminden kaçınmak, KVH'nin önlenmesinde diyetin önemli bir ölçüsüdür. Yağ alımı ağırlıklı olarak n-6 ve n-3 PUFA'lar dahil olmak üzere tekli olmayan yağ asitleri kaynaklarından gelmelidir. Diyet karbonhidratının LDL-C üzerinde etkisi nötrdür, ancak aşırı tüketim plazma TG'leri ve HDL-C seviyeleri üzerindeki istenmeyen etkileri vardır (Mensink vd. 2003). Baklagiller, meyveler, sebzeler ve tam tahıllarda bulunan diyet lifi hipokolesterolemik ve LDL-C seviyeleri üzerinde çok önemli bir etkiye sahiptir (Brown vd. 1999). Karbonhidrat alımı, toplam enerji alımının %45-55'i arasında olmalıdır. TG seviyeler, yüksek değilse, alkollü içki içenler için orda derecede alkol tüketimi (<10 g/gün) kabul edilir (Griswold vd. 2018). Sigarayı bırakmanın KV risk ile ilgili ve özellikle HDL-C seviyelerin üzerinde açık faydaları gözlemlenmiştir (Maeda, Noguchi, ve Fukui 2003). Egzersiz ve diyet beraber yapılaması önerilir. Bu durumla hem yaşam kalitesi hem de fiziksel performans artırılmış olur. Dislipidemisi olup kilolu olmayan kişilere orta yoğunlukta (≥ 30 dk/gün) düzenli fiziksel egzersiz önerilmektedir. Fiziksel aktivite düzenli olduğu taktirde plazma TG düzeyini daha fazla düşürür. Ayrıca dislipidemi tedavisinde fitosteroller, monakolin, kırmızı maya pirinci, lifli diyet, soya, polikosanol ve berberin gibi takviye ve fonksiyonel gıdalarda kullanılabilir.

KAYNAKLAR

Baigent, C., L. Blackwell, J. Emberson, L. E. Holland, C. Reith, N. Bhala, R. Peto, vd. 2010. "Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials". Lancet (London, England) 376 (9753): 1670–81.

Borén, Jan, M. John Chapman, Ronald M. Krauss, , vd. 2020. "Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease: pathophysiological, genetic, and therapeutic insights: a consensus statement from the European Atherosclerosis Society Consensus Panel". European heart journal 41 (24): 2313–30.

Borén, Jan, ve Kevin Jon Williams. 2016. "The central role of arterial retention of cholesterol-rich apolipoprotein-B-containing lipoproteins in the pathogenesis of atherosclerosis: a triumph of simplicity". Current Opinion in Lipidology 27 (5): 473–83.

Brown, Lisa, Bernard Rosner, Walter W Willett, ve Frank M Sacks. 1999. "Cholesterol-lowering effects of dietary fiber: a meta-analysis". The American Journal of Clinical Nutrition 69 (1): 30–42.

Catapano, Alberico L., Ian Graham, Guy De Backer, vd. 2016. "2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias". Atherosclerosis 253 (Ekim): 281–344.

Cooney, Marie-Therese, Alexandra Dudina, Peter Whincup, Simon Capewell, Alessandro Menotti, Pekka Jousilahti, Inger Njølstad, vd. 2009. "Re-evaluating the Rose approach: comparative benefits of the population and high-risk preventive strategies". European Journal of Cardiovascular Prevention & Rehabilitation 16 (5): 541–49.

Dalen, James E., ve Stephen Devries. 2014. "Diets to Prevent Coronary Heart Disease 1957-2013: What Have We Learned?" The American Journal of Medicine 127 (5): 364–69.

Ference, Brian A., Ian Graham, Lale Tokgozoglu, ve Alberico L. Catapano. 2018. "Impact of Lipids on Cardiovascular Health". Journal of the American College of Cardiology 72 (10): 1141–56.

Ference, Brian A., Wonsuk Yoo, Issa Alesh, Nitin Mahajan, Karolina K. Mirowska, Abhishek Mewada, Joel Kahn, Luis Afonso, Kim Allan Williams, ve John M. Flack. 2012. "Effect of Long-Term Exposure to Lower Low-Density Lipoprotein Cholesterol Beginning Early in Life on the Risk of Coronary Heart Disease". Journal of the American College of Cardiology 60 (25): 2631–39.

Frikke-Schmidt, Ruth. 2008. "Association of Loss-of-Function Mutations in the <emph type="ital">ABCA1</emph> Gene With High-Density

Lipoprotein Cholesterol Levels and Risk of Ischemic Heart Disease". JAMA 299 (21): 2524.

Griswold, Max G, Nancy Fullman, Caitlin Hawley, Nicholas Arian, Stephanie R M Zimsen, Hayley D Tymeson, Vidhya Venkateswaran, vd. 2018. "Alcohol use and burden for 195 countries and territories, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016". The Lancet 392 (10152): 1015–35.

Mach, François, Colin Baigent, Alberico L Catapano, Konstantinos C Koskinas, Manuela Casula, Lina Badimon, M John Chapman, vd. 2020. "2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk". European Heart Journal 41 (1): 111–88.

Maeda, Kenji, Yoshinori Noguchi, ve Tsuguya Fukui. 2003. "The effects of cessation from cigarette smoking on the lipid and lipoprotein profiles: a meta-analysis". Preventive Medicine 37 (4): 283–90.

Maki, Kevin C., John R. Guyton, et al. 2016. "Triglyceride-lowering therapies reduce cardiovascular disease event risk in subjects with hypertriglyceridemia". Journal of Clinical Lipidology 10 (4): 905–14.

McCrindle, Brian W., Anne H. Rowley, Jane W. Newburger, Jane C. Burns, Anne F. Bolger, Michael Gewitz, Annette L. Baker, vd. 2017. "Diagnosis, Treatment, and Long-Term Management of Kawasaki Disease: A Scientific Statement for Health Professionals From the American Heart Association". Circulation 135 (17): e927–99.

Mensink, Ronald P, Peter L Zock, Arnold DM Kester, ve Martijn B Katan. 2003. "Effects of dietary fatty acids and carbohydrates on the ratio of serum total to HDL cholesterol and on serum lipids and apolipoproteins: a meta-analysis of 60 controlled trials". The American Journal of Clinical Nutrition 77 (5): 1146–55.

Mente, Andrew, Lawrence de Koning, Harry S. Shannon, ve Sonia S. Anand. 2009. "A Systematic Review of the Evidence Supporting a Causal Link Between Dietary Factors and Coronary Heart Disease". Archives of Internal Medicine 169 (7): 659.

Moore, Thomas J., William M. Vollmer, Lawrence J. Appel, Frank M. Sacks, Laura P. Svetkey, Thomas M. Vogt, Paul R. Conlin, Denise G. Simons-Morton, Lori Carter-Edwards, ve David W. Harsha. 1999. "Effect of Dietary Patterns on Ambulatory Blood Pressure". Hypertension 34 (3): 472–77.

Rosengren, A. 2012. "Better treatment and improved prognosis in elderly patients with AMI: but do registers tell the whole truth?" European Heart Journal 33 (5): 562–63. https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehr364.

Shufelt, Chrisandra L., ve C. Noel Bairey Merz. 2009. "Contraceptive Hormone Use and Cardiovascular Disease". Journal of the American College of Cardiology 53 (3): 221–31.

Silverman, Michael G., Brian A. Ference, Kyungah Im, Stephen D. Wiviott, Robert P. Giugliano, Scott M. Grundy, Eugene Braunwald, ve Marc S. Sabatine. 2016. "Association Between Lowering LDL-C and Cardiovascular Risk Reduction Among Different Therapeutic Interventions". JAMA 316 (12): 1289.

Tabas, Ira, Kevin Jon Williams, ve Jan Borén. 2007. "Subendothelial Lipoprotein Retention as the Initiating Process in Atherosclerosis". Circulation 116 (16): 1832–44.

Townsend, Nick, Lauren Wilson, Prachi Bhatnagar, Kremlin Wickramasinghe, Mike Rayner, ve Melanie Nichols. 2016. "Cardiovascular disease in Europe: epidemiological update 2016". European Heart Journal 37 (42): 3232–45.

Varbo, Anette, Marianne Benn, Anne Tybjærg-Hansen, Anders B. Jørgensen, Ruth Frikke-Schmidt, ve Børge G. Nordestgaard. 2013. "Remnant Cholesterol as a Causal Risk Factor for Ischemic Heart Disease". Journal of the American College of Cardiology 61 (4): 427–36..

Zomer, E., K. Gurusamy, R. Leach, C. Trimmer, T. Lobstein, S. Morris, W.P.T. James, ve N. Finer. 2016. "Interventions that cause weight loss and the impact on cardiovascular risk factors: a systematic review and meta-analysis". Obesity Reviews 17 (10): 1001–11.

EPİKARDİYAL YAĞ DOKUSUNUN TRANSTORASİK EKOKARDİYOGRAFİ İLE VERTİKAL, HORİZONTAL VE ALANSAL DEĞERLERİNİN KORONER ARTER HASTALIĞI VE ANTROPOMETRİK ÖLÇÜMLER İLE İLİŞKİSİ*

Işık TEKİN

- Kurum Bilgisi: Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji A.D. Denizli/TÜRKİYE
- ORCID: 0000-0003-2151-920X
- Mail: itekin@pau.edu.tr

Havane Asuman KAFTAN

- Kurum Bilgisi: Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji A.D. Denizli/TÜRKİYE
- ORCID: 0000-0002-5073-7348
- Mail:akaftan@pau.edu.tr

**: Bu kitap bölümü 4th International Health Sciences and Life Congress'inde bildiri olarak sunulmuştur. (08-10 April 2021 Burdur/TURKEY)*

GİRİŞ

Kardiyovasküler hastalıklar dünya çapında, mortalite ve morbiditenin majör nedeni olma yolunda gittikçe artan bir rol üstlenmektedir. Dünya genelinde tüm ölümlerin %31.5'ini ve bulaşıcı olmayan hastalıklardan ölümlerin %45'ini oluşturmaktadır (Townsend ve ark, 2015) Son iki dekatta koroner arter hastalığına yol açan risk faktörlerini tanımlamada çok büyük gelişmeler kaydedilmiştir. Yapılan geniş epidemiyolojik çalışmalar sonucunda hastalığa yol açan majör risk faktörleri belirlenmiştir. Ancak toplumdaki koroner arter hastalığı prevalansını açıklamada ve bazı hastalarda gelişen prematür koroner arter hastalığı nedenini açıklamada bu klasik risk faktörleri tek başlarına yeterli olamamaktadır. Örneğin akut myokard infarktüsü veya kararsız anjinalı hastaların yaklaşık yarısı klasik kardiyovasküler risk faktörlerini taşımazlar (Graystone ve ark, 1986) Bu gözlem, bu konudaki bilgilerimizi tamamlayacak ve risk derecelendirmesini daha yeterli bir şekilde yapmamızı sağlayabilecek yeni risk faktörlerinin araştırılmasını hızlandırmıştır.

Tanımlanan yeni risk faktörlerinden birisi de epikardiyal yağ dokusu (EYD) kalınlığıdır. Non-invazif yöntemlerle aterosklerotik koroner arter hastalığının ciddiyeti ve prognozu belirlenebilirse, invazif girişimin neden olabileceği ölüm, miyokard infarktüs (Mİ), nörolojik olay ve defibrilasyon gerektiren ventriküler aritmi gibi hayatı tehdit edebilecek ciddi komplikasyonlar da azaltılmış olur (Noto ve ark, 1991).

EYD; metabolik sendrom (MS) ve koroner arter hastalığı gibi hastalıklarda önemli bir risk faktörü olarak kabul edilen santral obezite ile korele olan viseral yağ dokusu (VYD)'nun miyokard çevresindeki göstergesi olarak kabul edilmektedir (National Cholesterol Education Program (US), 2002; Iacobellis ve ark, 2003; Ahn ve ark, 2008). EYD kalınlık ölçümünün kardiyovasküler hastalık riski belirlemede kullanılabilecek invaziv olmayan, hassas ve tekrarlanabilir bir yöntem olduğunu ve EYD kalınlığındaki artışın, koroner aterosklerozun yaygınlığı ve lezyon ciddiyeti ile önemli derecede ilişkili olduğunu gösteren çalışmalar dikkati çekmektedir. EYD ve VYD embrojonik dönemde kahverengi yağ dokusundan köken alan dokulardır. Yapılan çalışmalarda ekokardiyografi ile ölçülen EYD kalınlığının MR ve BT ile ölçülen abdominal yağ dokusu ile korele olduğu gösterilmiştir (Iacobellis ve ark, 2003; Ahn ve ark, 2008)

EYD'nun diğer viseral yağ dokusundan önemli farkları daha küçük adipositler içermesi ancak bu adipositlerin diğerlerine oranla daha çok

doymuş yağ asidi alımı yapmaları ve sekresyonlarının daha fazla olmasıdır (Marchington ve ark, 1990). Ayrıca EYD ve miyokard arasında herhangi bir fasya bulunmaması ve aynı mikrodolaşımı paylaşmaları parakrin ve vazokrin metabolitler salgılayarak metabolik aktif bir organ olarak kabul edilen EYD'nun epikardiyal koroner arterler ve miyokard üzerindeki etkisini belirginleştirmektedir dolayısıyla iki doku arasındaki etkileşimler önemli klinik çalışmalara konu olmaktadır (Iacobellis ve ark, 2008).

EYD kalınlığının MS ile ilişkisi ve KAH varlığı ve şiddeti ile ilişkisi ortaya
konulmuştur (Eroğlu ve ark, 2009). Ancak bazı çalışmalarda ise EYD ve KAH ilişkisi tam olarak ortaya konulamamıştır (Chaowalit ve ark, 2006; Gorter ve ark, 2008). Çalışmalardaki bu gibi farklılıkların sebeplerinden bir tanesinin çalışmaya dahil edilen hastaların vücut kitle indeksleriyle (VKİ) ilişkili olabileceği ve KAH ve EYD ilişkisinin obez olmayan hastalarda daha anlamlı olduğuna yönelik hipotezler geliştirilmiştir (Taguchi ve ark, 2001; Yong ve ark, 2010). Ek olarak literatürde EYD ile ilgili çalışmalarda EYD'nun sadece vertikal ölçümleri kullanılmıştır (Taguchi ve ark, 2001; Yong ve ark, 2010). Çalışmamızda EYD'nin vertikal ölçümüne ek olarak horizontal ve alansal ölçümlerinin de koroner arter hastalığının öngördürücülerinden olup olmadığının belirlenmesi hedeflenmiş, anlamlı KAH olan ve olmayan hastalarda EYD'nun VKİ ve antropemetrik ölçümlerle ilişkisi ortaya konulması hedeflenmiştir.

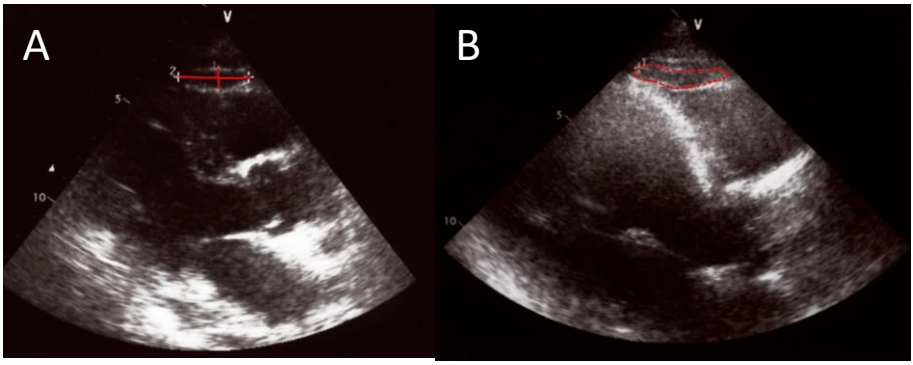
YÖNTEM

Çalışmaya Pamukkale Üniversitesi Kardiyoloji Anabilim Dalı Polikliniği'ne göğüs ağrısı ile başvuran ve miyokard perfüzyon sintigrafisi pozitif olan hastalar, efor testi pozitif olan hastalar, optimal medikal tedaviye rağmen göğüs ağrısı tarifleyen hastalar, non invaziv yöntemlerle şüpheli iskemi saptanan hastalar çalışmaya dahil edilmişlerdir. Bu hastalara koroner anjiografi planlanmış olup koroner anjiografi öncesi ekokardiyografik görüntüleri, ekokardiyografi öncesi antropometrik ölçümleri, son 1 ay içerisindeki lipid, açlık glukoz, hemoglobin değerleri, kardiyak risk faktörleri ve koroner anjiografi sonuçları kaydedilmiştir. Çalışmamız Dünya Tıp Birliği Helsinki Bildirgesine uygun olup çalışma protokolü Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu tarafından onaylanmıştır.

Tüm olgulara, Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı Ekokardiyografi Laboratuvarında, General Electiric Vivid 7 cihazında, sol lateral dekübit pozisyonunda transtorasik ekokardiyografi

yapılmıştır. İki boyutlu ekokardiyografik incelemede EYD'nun vertikal, horizontal (Şekil-1A) ve kesit alanına giren alansal (Şekil-1B) ölçümleri sağ ventrikül serbest duvarı komşuluğundan parasternal uzun aks görüntülemede end-diyastolde alınmıştır.

Şekil-1A- Transtorasik ekokardiyografi ile epikardiyal yağ dokusu vertikal ve horizontal ölçümleri
Şekil-1B- Transtorasik ekokardiyografi ile epikardiyal yağ dokusu alansal ölçümü



BULGULAR

Çalışmaya 97 hasta [49 erkek (%50.5), ortalama yaş 59 ± 10.5] dahil edilmiştir. Koroner anjiografi yapılan 97 hastanın 48'inde (%49.5) koroner arter hastalığı tespit edilmiştir.

EYD vertikal kalınlığı koroner arter hastalığı olan hastalarda ort. 0.6 cm, olmayanlarda ort. 0.46 cm (p=0.0001), EYD horizontal uzunluğu KAH olan hastalarda ort 2.91 cm, olmayanlarda 2.41 cm (p=0,001), EYD alan ölçümü KAH olan hastalarda 1.55 cm2, olmayanlarda 1.15 cm2 (p=0.002) saptanmış olup istatistiksel olarak anlamlı tespit edilmiştir. KAH olan ve olmayan grupların EYD vertikal-horizontal ve alansal ölçümleri Tablo -1'de gösterilmiştir.

EYD'nin antropometrik ölçümlerle ilişkisi incelendiğinde: Hastaların kilo ölçümleri ile EYD vertikal (p=0.026) ve EYD alan (p=0.002) EYD horizontal (p=0.0001) arasında anlamlı ilişki tespit edilmiştir. Boy uzunluğu ile EYD ilişkisi saptanmamıştır. Bel çevresi ile EYD vertikal (p=0.004), horizontal (p=0.0001) ve alansal (p=0.0001) ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı, düşük derecede pozitif korelasyon saptanmışken, EYD vertikal ölçümünün kalça çevresinden etkilenmediği (p=0.087), kalça çevresi ile sadece EYD alan (p=0.002) ve EYD horizontal (p=0.0001) değerinin istatistiksel olarak korele olduğu saptanmıştır. Bel çevresi/ Kalça çevresi oranı

ile EYD vertikal (p=0.007) EYD horizontal (p=0.001), EYD alan (p=0.002) ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı, düşük derecede pozitif korelasyon saptanmıştır.

Tablo-1: KAH olan ve olmayan hastaların EYD ölçümlerinin karşılaştırılması (Ortalama±Standart sapma).

	KAH (+)	**KAH (-)**	**p değeri**
EYD vertikal (cm)	**0.60 ± 0.15**	**0.46 ± 0.14**	**0.0001***
EYD horizontal (cm)	**2.91± 0.60**	**2.41±0.73**	**0.001***
EYD alan (cm2)	**1.55 ± 0.64**	**1.15 ± 0.62**	**0.002***

KAH: Koroner arter hastalığı, EYD: Epikardiyal yağ dokusu *p<0.05 İstatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

Göğüs ağrısı nedeniyle koroner anjiografi yapılan 97 hastanın koroner anjiografi kantitatif analizlerinde bir ve birden fazla ana epikardiyal arterde lümen içinde %50 ve üzerindeki darlığa sahip hastalar koroner arter hastalığı yönünden anlamlı olarak kabul edilmiştir (n=48). Darlığın %50'nin altında olduğu hastalar anlamlı KAH kabul edilmemiş ve kontrol grubu olarak değerlendirilmişlerdir (n=49).

Risk faktörleri ile KAH ilişkisi incelendiğinde; KAH ile yaş arasında anlamlı ilişki tespit edilmiştir. KAH olanların ortalama yaşı 61.6±10.5 iken KAH olmayanların ortalama yaşı 56.6 ±10.1 olarak saptanmıştır (p=0.021). Cinsiyet farklılığının KAH üzerine etkisine bakıldığında; erkeklerin %63.3'ünde, kadınların %35.4'ünde KAH tespit edilmiştir. Erkeklerde KAH oranı kadınlara göre istatistiksel olarak daha fazla saptanmıştır (p=0.006). Sigara kullanan 28 hastanın 19'unda (%67.9) KAH saptanmış olup sigara kullanmayan 69 hastanın 29'unda (%42) KAH saptanmıştır. İki grup karşılaştırıldığında sigara kullananlarda istatistiksel olarak anlamlı KAH oranı tespit edilmiştir (p=0.021). Diğer risk faktörlerinden DM [29 hasta (%29.9)], HT [50 hasta (%51.5)] ve aile öyküsü [23 hasta (%23.7)]ile KAH arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır. Antropometrik ölçümlerle KAH ilişkisi incelendiğinde boy, kilo, bel çevresi, kalça çevresi, VKİ ve VKİ grupları ile KAH arasında istatistiksel anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Bel çevresi/ Kalça çevresi oranının yüksekliği ile koroner arter hastalığı arasında anlamlı ilişki tespit edilmiştir (p=0.009) KAH ile biyokimyasal değerler arasındaki ilişki incelendiğinde; KAH ile HDL düşüklüğü arasında anlamlı ilişki saptanmıştır. KAH'lı hastalarda ort. HDL 43 ±12.9 mg/dl iken KAH

olmayanlarda HDL değeri ort. 49.9 ± 12.7 mg/dl olarak saptanmıştır(p=0.009).KAH ile trigliserid değeri arasında anlamlı ilişki saptanmıştır. KAH olanhastalarda ort. trigliserid 201.5 ± 141 mg/dl iken KAH olmayan hastalarda ort. trigliserid 145.5 ± 84.2 mg/dl olarak saptanmıştır (p=0.013). KAH ile açlık glukoz, total kolesterol, LDL kolesterol düzeyi ve hemoglobin düzeyi arasında anlamlı ilişki saptanamamıştır.

TARTIŞMA ve SONUÇ

Çalışmamızın birincil amacı; transtorasik ekokardiyografi ile EYD'nin vertikal, horizontal ve alansal ölçüm değerlerinin anlamlı KAH'da öngördürücülüğünü değerlendirmektir. EYD'nin hacim değerleri önceki çalışmalarda kardiyak MR ve BT (14) aracılığı ile ölçülmüş olup transtorasik ekokardiyografi ile vertikal ölçüme ek olarak horizontal ve alansal ölçümlerine ilişkin çalışma bulunmamaktadır.

Çalışmamızın ikincil amaçları arasında; EYD'nin antropometrik ölçümlerden etkilenip etkilenmediği, biyokimyasal parametreler ve klasik kardiyovasküler risk faktörleri ile EYD ilişkisine ek olarak klasik risk faktörleri ile KAH ilişkisinin değerlendirilmesi bulunmaktadır.

Koroner anjiografi sonucuna göre bir ve birden fazla ana epikardiyal arterde lümen içinde %50 ve üzerindeki darlığa sahip hastalar, koroner arter hastalığı yönünden anlamlı olarak kabul edilmiştir. Darlığın %50'nin altında olduğu hastalar anlamlı KAH kabul edilmemiş ve kontrol grubu olarak değerlendirilmişlerdir. İki grup arasında transtorasik EYD vertikal, horizontal ve alansal değerleri karşılaştırılmıştır. KAH ve EYD'nin 3 ölçümü arasında pozitif yönde anlamlı ilişki saptanmıştır. Çalışmamız TTE ile EYD'nin vertikal, horizontal ve alansal değerlerinin KAH'ı öngörmede kullanılabileceğini göstermiştir. EYD'nin TTE ile ölçülen horizontal ve alansal değerlerinin KAH ile ilişkisi bizim çalışmamızda ilk defa gösterilmiş olup, EYD vertikal ölçümünün KAH ile ilişkisi, literatürde daha önce yayınlanan çalışmalarla (Jeong ve ark, 2007; Natale ve ark, 2009) ve ölçüm tekniği olarak end-diyastolün kullanıldığı Ahn ve ark.'nın (Ahn ve ark, 2008) çalışması ile uyumludur.

EYD ölçümlerinin koroner arter hastalığı risk faktörleri ile ilişkisi incelendiğinde; EYD ölçümlerinin HT ve yaş artışından istatistiksel olarak etkilendiği saptanmıştır. Diğer risk faktörlerinden olan sigara kullanımı, cinsiyet farklılığı, DM ve aile öyküsü ile EYD ölçümleri arasında korelasyon saptanmamıştır.

Antropometrik ölçümlerle EYD değerlerinin ilişkisi incelendiğinde; EYD'nin vertikal, horizontal ve alansal değerlerinin boy uzunluğundan etkilenmediği ancak kilo artışı, bel çevresi artışı ve bel çevresi / kalça çevresi oranlarından istatistiksel olarak etkilendiği saptanmıştır. EYD'nin horizontal ve alansal değerlerinin kalça çevresi değeri ile istatistiksel olarak korele olduğu, EYD vertikal değerinin kalça çevresinden etkilenmediği saptanmıştır.

Hastalar, VKİ gruplarına göre obez, fazla kilolu ve normal olarak üç gruba ayrılmışlardır. EYD'nin üç ölçüm değeri ile gruplar arası farklılıklar incelendiğinde; EYD vertikal ölçüm değerlerinde gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır. EYD horizontal değerleri ile normal-fazla kilolu ve normal-obez gruplar arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmış, EYD alansal değerleri de normal-obez gruplar arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmıştır. EYD'nin biyokimyasal parametrelerle ilişkisi incelendiğinde; EYD ölçümlerinin, açlık glukoz, HDL kolesterol, LDL kolesterol, total kolesterol, trigliserid ve hemoglobin değerlerinden istatistiksel olarak etkilenmediği saptanmıştır.

Çalışmamızda dahil edilen hastalar, KAH olan ve olmayanlar olarak iki gruba ayrılmış olup bu iki grup arasındaki farklılıklara bakılmıştır. Anlamlı KAH ile klasik KAH risk faktörleri ilişkisi incelendiğinde erkek cinsiyet, yaş artışı ve sigara kullanımı istatistiksel olarak anlamlı tespit edilmiştir. Diğer risk faktörlerinden DM, HT ve aile öyküsü ile KAH arasında istatistiksel farklılık saptanmamıştır.

Antropometrik ölçümlerle KAH ilişkisi incelendiğinde, sadece bel çevresi / kalça çevresi oranının, KAH olan ve olmayan gruplar arasında anlamlı farklılığı saptanmış, diğer ölçümlerden boy, kilo, VKİ, bel çevresi ve kalça çevresi ile KAH arasında anlamlı farklılık saptanamamıştır. Lipid değerleri ile KAH olan ve olmayan gruplar kıyaslandığında, HDL düşüklüğünün ve trigliserid yüksekliğinin KAH ile anlamlı ilişkisi saptanmıştır. Total kolesterol, LDL ve KAH arasında istatistiksel anlamlı fark bulunamamıştır. Diğer biyokimyasal parametrelerden açlık glukoz ve hemoglobin değerleri ile KAH arasında anlamlı fark tespit edilememiştir.

Çalışmamızda klasik risk faktörlerine ek olarak transtorasik ekokardiyografi ile ölçülen EYD ölçümlerinin obezitede artmasına rağmen KAH belirteci olarak kullanılabileceği gösterilmiştir. KAH'ı öngörmede antropometrik ölçümlerden bel çevresi/kalça çevresi oranının anlamlılığı ortaya konulmuştur. Literatürde daha önce yayınlanan (Jeong ve ark, 2007; Ahn ve ark, 2008) vertikal ölçüm yöntemlerinin yanında transtorasik

ekokardiyografi ile EYD'nin horizontal ve alansal ölçüm değerlerinin de göğüs ağrısı nedeniyle koroner anjiografi yapılacak hastalarda KAH'ın belirteci olarak kullanılabileceği ortaya konulmuştur.

KAYNAKLAR

Ahn, S. G., Lim, H. S., Joe ve ark. (2008). Relationship of epicardial adipose tissue by echocardiography to coronary artery disease. Heart, 94(3), e7-e7.

Chaowalit, N., Somers, V. K., Pellikka, P. A., Rihal, C. S., & Lopez-Jimenez, F. (2006). Subepicardial adipose tissue and the presence and severity of coronary artery disease. Atherosclerosis, 186(2), 354-359.,

Eroglu, S., Sade, L. E., Yildirir ve ark. (2009). Epicardial adipose tissue thickness by echocardiography is a marker for the presence and severity of coronary artery disease. Nutrition, metabolism and cardiovascular diseases, 19(3), 211-217.

Gorter, P. M., de Vos, A. M., van der Graaf ve ark. (2008). Relation of epicardial and pericoronary fat to coronary atherosclerosis and coronary artery calcium in patients undergoing coronary angiography. The American journal of cardiology, 102(4), 380-385.

Grayston, J. T., Kuo, C. C., Wang, S. P., & Altman, J. (1986). A new Chlamydia psittaci strain, TWAR, isolated in acute respiratory tract infections. New England Journal of Medicine, 315(3), 161-168

Iacobellis, G., Corradi, D., & Sharma, A. M. (2005). Epicardial adipose tissue: anatomic, biomolecular and clinical relationships with the heart. Nature clinical practice Cardiovascular medicine, 2(10), 536-543

Iacobellis, G., Ribaudo, M. C., Assael, F., ve ark. (2003). Echocardiographic epicardial adipose tissue is related to anthropometric and clinical parameters of metabolic syndrome: a new indicator of cardiovascular risk. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 88(11), 5163-5168.

Janik, M., Hartlage, G., Alexopoulos, N., ve ark. (2010). Epicardial adipose tissue volume and coronary artery calcium to predict myocardial ischemia on positron emission tomography-computed tomography studies. Journal of nuclear cardiology, 17(5), 841-847.

Jeong, J. W., Jeong, M. H., Yun, K. H. Ve ark. (2007). Echocardiographic epicardial fat thickness and coronary artery disease. Circulation Journal, 71(4), 536-539.

Marchington, J. M., & Pond, C. M. (1990). Site-specific properties of pericardial and epicardial adipose tissue: the effects of insulin and high-

fat feeding on lipogenesis and the incorporation of fatty acids in vitro. Int J Obes, 14(12), 1013-22.

Natale, F., Tedesco, M. A., Mocerino, R., de Simone ve ark. (2009). Visceral adiposity and arterial stiffness: echocardiographic epicardial fat thickness reflects, better than waist circumference, carotid arterial stiffness in a large population of hypertensives. European Journal of Echocardiography, 10(4), 549-555.

National Cholesterol Education Program (US). Expert Panel on Detection, & Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. (2002). Third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel III) (No. 2). The Program

Noto Jr, T. J., Johnson, L. W., Krone, R. Ve ark. (1991). Cardiac catheterization 1990: a report of the Registry of the Society for Cardiac Angiography and Interventions (SCA&I). Catheterization and cardiovascular diagnosis, 24(2), 75-83.

Taguchi, R., Takasu, J., Itani, Y. ve ark. (2001). Pericardial fat accumulation in men as a risk factor for coronary artery disease. Atherosclerosis, 157(1), 203-209

Townsend, N., Nichols, M., Scarborough, P., & Rayner, M. (2015). Cardiovascular disease in Europe—epidemiological update 2015. European heart journal, 36(40), 2696-2705.

Yong, H. S., Kim, E. J., Seo, H. S. Ve ark. (2010). Pericardial fat is more abundant in patients with coronary atherosclerosis and even in the non-obese patients: evaluation with cardiac CT angiography. The international journal of cardiovascular imaging, 26(1), 53-62.

OMEGA – 3 YAĞ ASİTLERİNİN DEPRESYON TEDAVİSİNE ETKİSİ

Çağlar MACİT

- Kurum Bilgisi: Farmakoloji, Eczacılık Fakültesi, İstanbul Medipol Üniversitesi, İstanbul/TÜRKİYE
- ORCID: 0000-0002-5532-2395
- Mail: cmacit@medipol.edu.tr

Nezahat Nazlı OKAY

- Kurum Bilgisi: Farmakoloji, Eczacılık Fakültesi, İstanbul Medipol Üniversitesi İstanbul/TÜRKİYE
- ORCID: 0009-0002-8821-2480
- Mail: nezahat.okay@medipol.edu.tr

Ceren TOPCU

- Kurum Bilgisi: Eczacılık Fakültesi, İstanbul Medipol Üniversitesi, İstanbul/TÜRKİYE
- ORCID: 0009-0009-8774-198X
- Mail: eczcerentopcu@gmail.com

GİRİŞ

Depresif duygudurum bozuklukları tekrar gösteren, zayıflatıcı ve hayati risk unsurları bulunduran bir hastalıktır. Son 100 yılda, majör depresif bozukluğun (MDB) başlama yaşı azalmıştır, Batı ülkelerinde genel görülme sıklığı artmıştır. Farmakolojik tedavilerdeki ilerlemelere rağmen ve bilişsel/davranışsal müdahalelerin artan durumunda, tedaviye direnç gösteren birçok MDB'li hasta vardır (Logan, 2004).

Depresyon şüphesiz son derece karmaşık, heterojen bir durumdur. Bu, bilişsel davranış ve antidepresan ilaçlar kullanılarak elde edilen evrensel olmayan sonuçlarla aktarılır. Çalışmalar ilerledikçe, nörobiyoloji/fizyoloji, genetik, yaşam stres faktörleri ve çevresel faktörlerin depresyona karşı etkilerinin rol oynayabileceği net bir şekilde ortaya çıkmaktadır. Genetik ve yaşam standartları detaylı incelenirken, yalnızca küçük bir grup uluslararası araştırmacı depresif semptomlar üzerinde beslenmenin rolüne odaklanmıştır (Logan, 2004).

Özellikle omega-3 yağ asitleri ve eikosapentaenoik asit‘in depresyon tedavisinde yeni bir potansiyel ajan olarak ortaya çıkması tıp alanında araştırmaya ve aydınlatılmaya açık bir alanı yaratmıştır (Logan, 2004).

Epidemolojik çalışmalar depresyonun görülme sıklığındaki artışın, azalan omega-3 tüketim miktarı arasında ilişki olduğu fikrini ortaya atmıştır (Stevens ve ark., 1996).

Yapılan birçok çalışma omega-3 yağ asitlerinin kronik kalp rahatsızlıkları, kanser, diabetus mellitus, hipertansiyon, inme, major depresyon, mevsimsel duygudurum bozuklukları, bipolar bozukluk, postpartum depresyon ve şizofreni gibi duygudurum bozukluklarına yakalanma riski ve tedavisinde işlevi olduğunu ortaya çıkarmıştır (Ergun & Sütyemez, 2008).

1. Yağ Asitleri

Gliserin, temeli ne olursa olsun tüm yağlar için elzem bir maddedir. Yağların fiziksel ve kimyasal özellikleri ilk olarak yapısında bulunan yağ asitlerinin moleküllerinin karbon atomu sayısı, doymuşluk derecesi gibi yapısal özelliklerine bağlıdır. Bu farklılık, yağ asitlerini genel olarak doymuş ve doymamış yağ asitleri olarak ikiye ayırmaktadır (Çakmakçı & Tahmas-Kahyalıoğlu, 2012).

Doymuş yağ asitleri zincirleri çift bağa sahip değilken doymamış yağ asitleri zincir üzerinde konumlanmış bir ya da birden çok çift bağ içermektedir. Genellikle bir yağ doymuş ise oda sıcaklığında katı, doymamış ise sıvı halde bulunur. Besinlerdeki doymuş yağ asitlerine palmitik, stearik ve miristik asit örnek olurken doymamış yağ asitlerine ise oleik asit ile linoleik asit örnek verilebilir. Doymuş yağ asitleri ve tekli doymamış yağ asitleri insan ve hayvan vücudunda sentezlenebilmelerine rağmen çoklu doymamış yağ asitlerinin sentezi olmaz. Çoğu doymamış yağ asidi insan vücudunda sentezlenemediğinden dolayı esansiyel yağ asidi olarak adlandırılırlar (Erkan, 2013).

1.1. Omega-3 Yağ Asidi

Yağ asidi molekülündeki ilk çift bağın konumu omega ile adlandırılır veya "n" sembolü ile de isimlendirilebilir Çoklu doymamış yağ asitleri iki ana besin kaynağını bulundurur; ilki omega-3 (ω-3) yağ asitleri, ikincisi Omega-6 (ω-6) yağ asitleridir. Alfa-linoleik asit, üç çift bağ içeren 18 karbonlu bir molekül olup, omega-3 yağ asitlerinin temel kaynağıdır. (Çakmakçı & Tahmas-Kahyaoğlu, 2012).

1.1.1. Bulunduğu Kaynaklar

Omega-3 yağ asitleri, bitkilerde ve denizde yaşayan canlılarda bulunan uzun zincirli, çoklu doymamış yağ asitleridir. Ana kaynağı sudaki alglerdir. Bulunduğu kaynaklara örnek olarak öncelikle derin denizde yaşayan balıklar, midye, istiridye ve karides; kuruyemişler, keten tohumu ve zeytin gibi bitkisel yağlar verilebilir. (Çakmakçı & Tahmas-Kahyaoğlu, 2012; Burri ve ark., 2012).

1.1.2. Kullanım Alanı

Dokosaheksaenoik asit (DHA); beynin, göz retinasının ve spermin önemli bileşenidir. DHA beynin bir bölümü olan serebral korteksin yağ içeriğinin %15-20'sini oluşturur. Ek olarak DHA sinir hücrelerinin yapısını korur ve sinir hücrelerinde gerçekleşen uyarının iletilmesini destekler. Beyindeki DHA miktarının azalması ile birlikte hafıza sonrunları gibi sinir sitemi rahatsızlıkları görülmüştür. Omega-3 yağ asitleri ile ilgili yapılan bir çalışmanın sonucunda, özellikle eikosapentaenoik asit (EPA)'nın depresyon, manik depresyon ve şizofreni hastalarının tedavilerine destek olduğu görülmüştür. Bu yağ asitlerinin, çocukluk döneminde görülen davranış bozuklukları ve öğrenme güçlüğü sorunlarının tedavisinde de olumlu etkilerinin bulunduğu bildirilmiştir. Omega-3'ün, trigliserite mğüdahale

ederek kolesterolü ve LDL kolesterole iyi geldiği, hatta HDL miktarını da artırdığı tespit edilmiştir. Omega-3 ve omega-6 yağ asitlerinin; hipertansiyon, bağışıklık, alerji ve sinirsel bozuklukları önlediğine dair veriler elde edilmiştir. Bu yağ asitlerinin aynı zamanda ciltteki esneklik be pürüzsüzlüğü artırdığı, vücuttaki ısı ve su dengelerini sağladığı belirtilmiştir. Söz konusu yağ asitleri, hamilelik sırasında düşük veya prematüre doğumu önleme etkisiyle beraber doğum kilosunu arttırmakta da etkilidir. Hatta, bebeğin henüz anne karnındayken sinir sisteminin çok hızlı gelişmesiyle, hamileliğin son 3 ayında DHA ihtiyacının çok arttığı da bilinmektedir**.** (Öztürk, 2014; Gülcen ve ark., 2016; Sarıca, 2003; Akar, 2007).

1.1.3. Dozlama ve Kullanım

Depresyondaki epidemiyolojik çalışmalar, haftada bir veya iki balık öğününün sonraki depresif hastalık gelişimine karşı koruma sağlayabileceğini göstermektedir. Bu durum kardiyovasküler hastalıkların önlenmesi için önerilen balık alım düzeyine benzer ilişki gösterir. Balıkların dioksinler, dioksin benzeri bileşikler ve metil cıva ile kontaminasyonu hakkında endişeler vardır. Bu nedenle birçok ülke, tüketilmesi gereken maksimum balık miktarları hakkında tavsiyeler vermiştir; bazı durumlarda farklı balık türleri hakkında tavsiyelerin yanı sıra hamile veya çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlar için özel dozlama içermektedir. Bu tavsiye ülkeler arasında farklılık gösterdiği için yerel kaynaklara danışılmalıdır (Peet & Stokes, 2005).

Örneğin, FDA, 3 g/gün EPA artı DHA dozuna kadar güvenliğini kabul etmektedir. EPA artı DHA'nın etil esterleri, 4 g/güne kadar dozlarda İngiltere'de reçete için kaydedilir. Gün ve saf etil EPA, 1990'dan beri Japonya'da 2,7 g/güne kadar dozlarda pazarlanmaktadır (Peet & Stokes, 2005). Bu karar glikoz metabolizması, kanama ve LDL üzerindeki öngörülen etkileri dikkate almıştır. Benzer şekilde, Avrupa Gıda Güvenliği Otoritesi Diyetetik Ürünler Beslenme ve Alerjiler Paneli, yetişkinlerde en fazla 16 hafta boyunca, günde 5g'a kadar kombine dozlarda ek EPA ve DHA alımının, günde 1.8 g'a kadar tek başına EPA alımının güvenlik endişelerini artırmayacağı sonucuna varmıştır (Reimers & Ljung, 2019; Bozzatello ve ark., 2019).

Bu seviyeye tek başına diyetle güvenli bir şekilde ulaşılması mümkün değildir. Günümüzde balık yağı preparatları değişken kalite ve bileşime sahiptir ve ürünler arasında değişen kirleticiler nedeniyle yüksek dozda potansiyel olarak güvenli değildir. (Peet & Stokes, 2005). Omega-3 preparatları genellikle 500-1.000 mg omega-3 içerir, genellikle DHA, EPA ve

ALA gibi diğer esansiyel yağ asitlerinin bir karışımını oluşturur. Saflaştırılmış bireysel omega-3 yağ asitlerinin preparatları da mevcuttur. Çoğu nutrasötikte olduğu gibi, omega-3'lerin farklı markalarını veya preparatlarını karşılaştıran, belirli önerilerde bulunma yeteneğini sınırlayan yayınlanmış başa baş çalışma yoktur. Güvenliği kanıtlanmış, üretim ve ürün kalitesi kontrol edilmiş preperatların eczanelerden temin edilmesi önerilmiştir. Farmasötik dereceli omega-3 yağ asidi preparatları, lipit ve kardiyovasküler bozukluklar için önceden reçete edilen dozajlar içinde gerekli miktarda omega-3 yağ asidi sağlayacaktır. (Peet & Stokes, 2005).

1.1.4. Etkileşimler ve Yan Etkiler

Klinik çalışmaların çoğu herhangi klinik olarak anlamlı olumsuz etkiler raporlamamıştır. Çok az çalışma, özellikle yüksek dozlarda olmak üzere, özellikle mide bulantısı veya gevşek dışkı gibi hafif ila orta dereceli advers reaksiyonlar bildirmiştir (Reimers & Ljung, 2019). Bu sorunlar, omega-3 yağ asitlerinin saflaştırılmış etil ester preparatlarında daha az ortaya çıkmaktadır.

Omega-3 yağ asitlerinin genellikle kanama zamanı üzerinde klinik olarak anlamlı etkileri yok gibi görünmektedir ancak bu preparatları yüksek dozajlarda veya daha önce hemorajik bozuklukları olan veya antikoagülan tedavisi olanlar için dikkatli olunmalıdır, kullanılacaksa bu hastaların izlem altına alınması önerilir. Omega-3 yağ asidi tedavisinin diyabetli hastalarda glisemik kontrolü kötüleştirebileceğine dair endişeler olmuştur ancak bu, yapılan analizlerde kanıtlanmamıştır (Peet & Stokes, 2005).

2. Depresyon

2.1 Depresyonun Tanımı

Depresyon, cümle anlamı olarak aşırı üzgün hissetme, iyi hale geçememe, sosyal aktivitelerin ve özbakımın azalması anlamlarını çağrıştırır. Kelimenin kökenindeki “depress” sözcüğü, Latince “depressus”tan, yani “alçakta olmak, bastırmak”tan gelmektedir. Buna benzer duygular, olumsuz yaşam olaylarına karşı yaygın olarak verilebilen yanıt olarak izlenebilir. Ortaya çıkan her benzer duygu durumunu, depresyon olarak nitelendirilmemelidir. Depresyonda bu gibi duygular hem süreklilik gösterir hem de kişinin günlük yaşamını ve işlevselliğini bozacak düzeyde yoğunluk gösterir (Çelik & Hocaoğlu, 2016).

Majör depresif bozukluk, ruh halinin belirgin şekilde depresyonu ve iki haftadan fazla ancak genellikle birkaç ay süren bilişsel yeteneklerin ve nöro-vejetatif fonksiyonların önemli ölçüde bozulması ile karakterize epizodik bir bozukluktur (Bozzatello ve ark., 2019).

2.2 Epidemiyoloji

Majör depresyon en yaygın psikiyatrik bozukluklardan biridir. Yapılan çalışmalar sonucunda, farklı bölgelerdeki hekimler, aynı depresyon belirtileri göstermelerine rağmen hastaların cinsiyetlerine göre farklı teşhisler koymuşlardır. Depresyon için anlamlı semptomları olan hastaya yaklaşım ülkeler arasında anlamlı farklılıklar gösterdiği ifade edilmektedir (Yalvaç, 2012).

Hayat boyunca depresyona yakalanma olasılığı, %18 - 20 oranları arasında kabul edilir. (Kadınlarda %20 - 26, erkeklerde %8 - 12). En sık 18-44 yaş grubu arasında rastlanılmaktadır. Yapılan incelemelerin sonuçlarına bakıldığında depresyon görülmesinde etkili olan faktörlerin başlangıç yaşı, cinsiyet, sosyal sınıf, ülkeler ve ırklar arasındaki farklar, medeni durum, kişilik yapısı, aile öyküsü, diğer etkenler olarak 11 yaşından önce yaşanan ebeveyn kaybı ve nöbetinin başlamasıyla en çok ilişkisi olan çevresel etken ise eşin kaybedilmesi olarak incelenmiştir (Ayyıldız, 2008).

2.3. Depresyon ve Beslenme

Diğer risk faktörlerinin yanında geçmişten günümüze gelirken besin kalitesinin giderek kötüleşmesinin de depresyon için bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir. Öncelikli olarak folik asit, B vitaminleri (B6, B12 vs.), minarellerden ise çinko, magnezyum, demirin omega-3 ile ilişkisi olduğu gösterilmiştir. Yapılan araştırmalarda, besinlerde yeterli olmayan miktarda B12 ve folik asidin alınması sonucunda depresyon görülme riskinin arttırılabileceği belirtilmiştir. Diyetinde balık tüketim miktarı az olan bireylerde depresyon riskinin daha yüksek olduğu tespit edilmiştir. Ayrıca yapılan farklı bir çalışmada da doymuş yağ asidi ve sodyum alımın miktarının yüksek olması, artan şeker tüketim miktarı depresyon şiddeti ile ilişkili bulunmuştur (Koyu & Büyüktuncer-Demirel, 2015).

2.4 Tedavi

Depresyon belirtileri tanı kriterlerindeki nitelikleri taşıyorsa, kişinin yaşamını bariz bir şekilde etkiliyorsa, bireye özgü bir şekilde tedaviye başlanmalıdır. Bu bireye özgü tedavi; ilaç tedavilerini, psikoterapiyi, ışık

tedavisini ve elektro konvülsif tedaviyi içerebilir. Akut dönemdeki temel tedavi stratejisi hastadaki iyilik durumunun sağlanması, akut olmayan dönemde ise temel amaç iyilik halinin sürekliliğini sağlamaktır.

Depresyonun akut dönemi yaklaşık ilk 1-3 ayı kapsamaktadır. Bu sürede semptomların remisyonu ve önceki işlevselliğe geri dönüş hedeflenmektedir. Bu sürede hastayla iş birliği içinde olunması, eğitim verilmesi, tedavi seçimi ve cevabın değerlendirilmesinin önemli bir rolü bulunmaktadır. Sürdürüm fazı ise remisyonun ardından gelen 6 ay ya da daha uzun bir zamanı kapsamaktadır, mevcut atağın alevlenmesi veya yinelenmesinin önlenmesi hedeflenmektedir (Ayyıldız, 2008).

Hemen hemen bütün antidepresif ilaçların önemli bir özelliği etkinliğin 1-3 hafta içinde gözlenmeye başlamasıdır. Bu süre içinde uykuda, iştahta, duygu durum ve toplumsal etkinliklerde düzelme başlamaktadır. Antidepresan tedavide doz ve gerekli süre çok önemlidir. Etkin olup olmadığına karar verilirken 4-6 haftalık sürede değerlendirilmesinin zorunluluk taşıdığı ifade edilmektedir. Bu süre içinde olumlu yanıt alınmaması durumunda aynı ilaçta ısrar edilmemeli, diğer bir gruptan bir ilaç veya etki düzeneği gösteren ilacın tercih edilmesi gerektiği ifade edilmektedir. Kişinin veya aileden birinin daha önce kullandığı, tedavi olduğu antidepresan ilaca öncelik tanınmalıdır. Tedaviye yanıt alındığı durumlarda, düzelmeden sonra 6-12 ay tedaviye devam edilmesi gerektiği, 6-12 aylık sürdürme döneminin ardından ilaçların aylar içinde azaltılarak kesilmesi gerektiği bilinmektedir (Ayyıldız, 2008).

Tedavi süresi hastanın iyileşme süresi, daha önce depresyon geçirip geçirmediği, geçirdiyse kaç depresyon epizodu olduğuna bağlı olarak değişir. En az 6 ay olmak üzere bu faktörlere göre bir tedavi süresi oluşturulup hasta ile bir tedavi sözleşmesinin yapılmasının ve bu konuların netleştirilmesinin tedaviye uyum açısından önemli olduğu ifade edilmektedir (Mete, 2008).

3. Omega-3'ün Depresyon Tedavisindeki Yeri

Depresyonun tedavisindeki esansiyel yağların ve yağlarda bulunan yağ asitlerinin önemli bir yeri olduğu yapılan son araştırmalarda gözlemlenmiştir. Dünya'nın bazı bölgelerinde yaşayan eskimolar üzerinde bir çalışma yapılmıştır. Bu çalışmanın sonucu olarak Omega-3 yağ asitlerinin önemi ilk kez fark edilmiştir. Yedikleri besinlerin yüksek yağ içeriğine sahip olmasına rağmen, bu insanların astım ve romatizmal hastalıklar gibi çok sık görülen endokrinolojik hastalıklara daha az yakalandıkları gözlenmiştir. Bu

durumun nedeni olarak bolca doymamış yağ içeren balıkları sıklıkla yemeleri olduğu düşünülmektedir (Biberoğlu, 2019).

Uzun zincirli çoklu doymamış yağ asitleri nöronlar dahil olmak üzere bütün hücre zarlarını oluşturan, beyinde yüksek miktarda bulunan transkripsiyon faktörlerinin aktivasyonu yoluyla gen ekspresyonunu modüle eden, prostaglandin ve lökotrienler gibi sinyal moleküllerinin ön maddeleri olan fosfolipidlerin önemli bir yapı taşıdır. Beyinde çoklu doymamış yağ asitlerinin baskın çeşidi olan DHA, beyindeki yağ asitlerinin yaklaşık %15'ini meydana getirir. DHA değerinin azalması depresif hastalıklarla ilişki gösterir. Depresif hastalarda eritrosit ve adipoz hücrelerindeki DHA miktarının kontroller ile karşılaştırıldığında %22 oranında azaldığı ve belirtilerin şiddeti ya da intihar girişimi ile bağlantılı olduğu bulunmuştur (Biberoğlu, 2019). Yetişkin bir insanın beyninde 20 g DHA bulunması gerekir ve düşük miktarda DHA seviyesi serotonin düşüklüğüne neden olur (Arpacı, 2014). Serotoninin düşük seviyede olması kişide depresyon, şiddet ve hatta intihar gibi davranışlara sebep olabilmektedir (Çalık & Aktaş, 2011).

Omega-3'ün insan beyin-omurilik sıvısının serotonin metabolitleri üzerinde etkisi olduğunu açıklayan veriler vardır. Yapılan çalışmalarda depresyondaki hastaların diyet ve kırmızı kan hücrelerindeki yağ asidi seviyelerindeki farklılıkları bildirmişlerdir. Başka bir çalışmada depresif bozukluktaki serum yağ asidi kompozisyonundaki farklılıkları bildirmişlerdir. Yapılan bir başka çalışmada, omega-3 esansiyel yağ asitlerinin, kardiyovasküler hastalığı ve depresif bozukluğu bağlayan, depresif bozukluk mekanizmasına kilit bir patofizyolojik ipucu temsil eden mekanik “eksik halka” olduğunu ileri sürmüşlerdir (Nemets ve ark., 2002). Esansiyel yağ asitlerinde olan omega-3’ün, sinir sistemi üzerindeki etkisinden dolayı neredeyse antidepresan ilaçlar kadar etki gösterebileceği de yapılan araştırmaların sonucunda gözlenmiştir (Çalık & Aktaş, 2011).

Yapılan farklı bir çalışmayla da depresyon ya da anksiyete rahatsızlıkları olan kişilerde Omega-3 ve Omega-6 düzeyleri incelenmiştir. Çalışmaya depresyon hastası olan 303, anksiyete rahatsızlığı olan 548, komorbid depresyonu ve anksiyete hastalığı olan 527, depresyonu ve anksiyete hastalığı olan 894, sağlıklı olarak da 633 birey katılmıştır. Mevcut depresif epizodu bulunan hastaların özellikle daha ciddi vakaların dolaşımlarındaki Omega-3 seviyelerinin hastalığı gerileyen ve sağlıklı kişilerden daha düşük olduğu saptanmıştır. Hastalardaki düşük Omega-3

seviyeleri yüksek depresyon şiddetiyle bağlantılı bulunmuştur. Omega-6 seviyeleri ile ilgili bir ilişki tespit edilememiştir (Thesing ve ark., 2018).

3.1 .Yağ Asitlerinin Depresyon Üzerindeki Olası Mekanizmaları

Omega-3 yağ asitlerinin olası nörodavranışsal mekanizmalarının ayrıntılı gözden geçirmeleri daha önce yayınlanmıştır ve bu incelemenin kapsamı dışındadır. MSS içindeki omega-3 yağ asitlerinin etkisi tam olarak anlaşılmamıştır ve mevcut bilgimiz büyük ölçüde hayvan modellerindeki omega-3 eksikliğinin sonuçlarına dayanmaktadır. Daha fazla tartışmaya değer iki ana alan olan omega-3 yağ asidi etkisi vardır. Birincisi, nöronal zarlardaki omega-3 yağ asitlerinin önemi. Omega-3 yağ asitleri MSS membran fosfolipid asil zincirlerinin temel bir bileşenidir ve bu nedenle nöronal membranların dinamik yapısı ve fonksiyonu için kritik öneme sahiptir. Proteinler, hücrenin lipit iki tabakasına gömülür ve bu proteinlerin konformasyonu veya kuaterner yapısı, lipit bileşenlerine duyarlıdır. İki katmandaki proteinler, taşıyıcılar ve reseptörler olarak hareket ettikleri için kritik hücresel fonksiyonlara sahiptir. Omega-3 yağ asitleri kolesterolü membrandan değiştirerek membran akışkanlığını değiştirebilir. Nörotransmiter bağlanması ve hücre içindeki sinyalleşme için EFA'lardan etkilenen optimal bir akışkanlık gereklidir. EFA'lar nöronlar içinde ve arasında ikinci haberciler için kaynak işlevi görebilir (Logan, 2004; Tiemeier ve ark., 2003).

Omega-3 yağ asitlerinin majör depresyonda ciddi etki gösterebileceği ikinci alan sitokin modülasyonudur. Büyüyen bir araştırma grubu, depresyon ve bu proenflamatuar bağışıklık kimyasallarının üretimi arasında bir ilişki olduğunu belgelemiştir. İnterlökin-1 beta (IL-1p), -2 ve -6, interferon-gama ve tümör nekroz faktörü alfa (TNFa) dahil olmak üzere bu sitokinlerin MSS üzerinde doğrudan ve dolaylı etkileri olabilir. Bu sitokinlerin belgelenmiş aktivitelerinden bazıları, düşük nörotransmiter öncü mevcudiyeti, hipotalamik-hipofiz ekseninin aktivasyonu ve nörotransmitterlerin ve nörotransmitter mRNA'nın metabolizmasındaki değişiklikleri içerir. Araştırmacılar IL-1β yükselmelerini bulmuş ve TNFa depresyonun şiddeti ile ilişkili olduğunu belirtmiştir. Psikolojik stres bu sitokinlerin yükselmesine neden olabilir. Çeşitli trisiklik ve seçici serotonin geri alımını önleyen antidepresanların bu enflamatuar sitokinlerin salınımını inhibe edebileceğini belirtmek gerekir (Logan, 2004; Tiemeier ve ark., 2003).

Omega-3 yağ asitleri ve özellikle EPA, IL-1 p ve TNFa gibi proenflamatuar sitokinlerin iyi belgelenmiş inhibitörleridir. Ayrıca, son zamanlarda omega-3 yağ asitlerinin anti-enflamatuar rolünün depresyonda beyin kaynaklı nörotrofik faktörü (BKNF) etkileyebileceği ileri sürülmektedir. BKNF, gelişim ve yetişkinlik yoluyla nöronların hayatta kalmasını ve büyümesini destekleyen bir polipeptittir. Serum BKNF'nin depresif semptomların şiddeti ile negatif korelasyonu olduğu bulunmuştur. Antidepresan ilaçlar ve gönüllü egzersiz BKNF'yi artırabilir, doymuş yağ ve sükrozda yüksek diyetler ve psikolojik stres BKNF üretimini inhibe eder (Logan, 2004; Tiemeier ve ark., 2003).

Omega-3 çoklu doymamış yağ asitlerinin hücre zarı akışkanlığını etkileyebileceği hipotezi, manyetik rezonans görüntüleme kullanılarak yapılan yeni bir çalışma ile desteklenmektedir.

Bir başka varsayılmış, daha doğrudan mekanizma, gen ekspresyonunu ve yağ asitlerinin yaşamın erken dönemlerinde spesifik nükleer reseptörlere bağlanmasını, genetik transkripsiyona yol açmayı ve daha sonra yaşamda DHA ve EPA tükenmesi ile birlikte Alzheimer hastalığı, kalp hastalığı ve depresyon gibi bir dizi hastalığa yatkınlığı içerir (Tiemeier ve ark., 2003).

3.2 Omega-3 Yağ Asitlerinin Depresyon Tedavisine Etkisi

3.2.1 Omega-3 Yağ Asitlerinin Major Depresyon Tedavisine Etkisi

Majör depresif bozukluk, ruh halinin belirgin şekilde depresyonu ve iki haftadan fazla, ancak genellikle birkaç ay süren bilişsel yeteneklerin ve nöro-vejetatif fonksiyonların önemli ölçüde bozulması ile karakterize epizodik bir bozukluktur (Bozzatello ve ark., 2019). Tekrarlayan, zayıflatıcı ve potansiyel olarak hayatı tehdit eden bir hastalıktır. Son 100 yılda, majör depresyonun başlama yaşı azalmıştır. Batı ülkelerinde genel insidansı artmıştır. Depresyondaki artışlar, 1945'ten sonra sağlık profesyonellerinin veya toplumun tutumlarındaki değişiklikler, tanı kriterleri, önyargı, kurumsal veya diğer eserler bildirilmesiyle 20 kata kadar artmıştır. Farmakoterapideki ilerlemelere rağmen ve bilişsel/davranışsal müdahalelerin artan sofistikasyonu, tedaviye dirençli kalan MDB'li birçok hasta vardır (Logan, 2004). Araştırmalar devam ettikçe, nörobiyoloji/fizyoloji, genetik, yaşam stresörleri ve çevresel faktörlerin depresyona karşı savunmasızlığa katkıda

bulunabileceği açık bir şekilde ortaya çıkmaktadır. Genetik ve yaşam stresörlerine çok dikkat edilirken, sadece küçük bir grup uluslararası araştırmacı depresif belirtiler üzerinde beslenme etkilerine odaklanmıştır (Logan, 2004). Ayrıca, uluslararası bir karşılaştırma majör depresyonun yıllık prevalansında 50 katlık bir değişim olduğunu ortaya koymuştur ve daha yüksek prevalans oranları düşük balık tüketimi ile kuvvetle tahmin edilmiştir (Tanskanen, 2001).

Bazı araştırmalar majör depresif bozukluğu olan hastaların periferik dokularında (plazma, serum ve kırmızı kan hücreleri) kontrol deneklerine göre daha düşük EPA ve DHA düzeylerine sahip olduğunu bildirmiştir. Bir diyet balık veya PUFA alımı, majör depresif bozukluk riskinde azalma ve beyaz cevher bütünlüğünde iyileşme ile bağlantılı olabilir (Bozzatello ve ark., 2019; Tanskanen, 2001).

Çeşitli saf EPA dozları araştırılmıştır. 12 haftalık kontrollü bir çalışmada, hastalara 1 g, 2 g veya 4 g dozlarda etil-EPA verildiğinde günde 1 g grubundakiler en iyi sonuca ulaştığı bildirilmiştir. Günde 1 g EPA alan hastalar istatistiksel olarak anlamlı iyileşme gösteren tek grup olduğu ve 1 g/gün grubu içinde yüzde 53'ü HRSD skorlarında yüzde 50 azalma sağlandığı gözlenmiştir. 1 g EPA, depresyon, anksiyete, uyku, yorgunluk, libido ve intihar düşüncesinde iyileşmelere yol açmıştır. Bilişsel davranış terapisine eklenen omega-3 veya plasebo etkilerini inceleyen büyük bir çalışma ilgi çekicidir (Logan, 2004). Yapılan bir başka çalışmada, EPA 2 g/gün dozlarda tek EPA takviyesi ile tedavi edilen antidepresan tedavisi gören hastalarda depresif semptomlarda tedavinin 3. haftasına kadar oldukça önemli, anlamlı düzelmeler olduğunu bildirmiştir. Öncelikle, EPA uykusuzluk, depresif ruh hali ve suçluluk ve değersizlik duyguları üzerinde etkiler gösterdiği belirtilmiştir. Yapılan açıklamaya göre, antidepresan ile devam eden tedaviye rağmen, kalıcı depresyonu olan hastalarda depresif belirtilerin iyileştirilmesinde spesifik bir EPA dozunun 1 g/gün etkili olduğunu belirtilmiştir (Bozzatello ve ark., 2019; Pusceddu ve ark., 2016).

İki ay süreli yapılan bir çalışmada, MDB'li 28 hastada standart antidepresan tedaviye yüksek doz balık yağı (9.6 g/gün) eklenmiştir. Bu çalışmada, omega-3 balık yağı kapsülleri alan hastalarda plasebo alanlara göre HRSD skoru anlamlı derecede azaldığı ve bu yüksek dozda bile, hiçbir olumsuz olay bildirilmeden iyi tolere edildiği belirtilmiştir (Logan, 2004). Ergenlik döneminde, iki çalışma EPA ve DHA kombinasyonunun depresif belirtileri azaltmada ve hiperaktivite, dürtüsellik ve gençlerde depresyonla

sıklıkla karşıtlık gibi davranışsal belirtilerin azaltılmasındaki etkinliğini bildirmiştir. Yapılan aksine bir randomize kontollü çalışmada majör depresyonu olan ergenlerde omega-3 yağ asitlerinin plasebodan daha üstün görünmediği sonucuna varmıştır (Bozzatello ve ark., 2019).

Yaşlılıkta, hafif ila orta şiddette depresyon hastaları üzerinde yapılan iki çalışma, düşük dozlarda hem EPA hem de DHA ile tedaviden sonra ruh halinde iyileşme göstermiştir (Bozzatello ve ark., 2019). Yapılan çalışmalarda EPA'nın majör depresyon üzerindeki etkisi ile ilgili klinik sonuçlar umut verici gibi görünse de tek başına DHA takviyesinin duygu durum modülasyonu üzerinde anlamlı bir etkisi bulunamamıştır. Çalışmalarda 6 hafta boyunca DHA (2 g / gün) almak üzere atanan majör depresyonu olan 38 kişili grupta, plasebo ile tedavi edilen gruba kıyasla Montgomery-Asberg Depresyon Derecelendirme Ölçeği puanında farklılıklar göstermemiştir (Pusceddu ve ark., 2016; Bozzatello ve ark., 2019).

Özellikle, daha yüksek dozda EPA'nın daha düşük dozda DHA ile kombinasyonu ruh hali üzerinde yararlı bir etki ortaya koymuştur. Zıt kombinasyon (daha düşük EPA ve daha yüksek DHA) semptomları iyileştire. DHA ile karşılaştırıldığında EPA'nın etkinliğini araştıran çalışmalar karışık sonuçlar bildirmiştir (Bozzatello ve ark., 2019). Mono veya yardımcı tedavi olarak n-3 PUFA kullanan on beş çalışma sonuçlarına bakıldığında, eğer depresif atak komorbid tıbbi durumla birlikte veya bu hastalık olmadan birincil şikâyet ise ve uygunsa depresif ruh halini değerlendirmek için uygun sonuç ölçütleri kullanılmıştır. Bu analiz sonucunda, %60' tan fazla EPA (DHA'nın üzerinde 200 ila 2200 mg/gün doz aralığında) n-3 PUFA takviyelerinin klinik durumu iyileştirdiği sonucuna varılmasını sağlamıştır. Bununla birlikte, öncelikle DHA veya < %60 EPA içeren dozlar primer depresyona karşı etkili olmamıştır (Pusceddu ve ark., 2016). Yapılan çalışmalarda EPA veya EPA artı DHA'nın monoterapide veya antidepresan ilaçlarla (fluoksetin ve sitalopram) birlikte etkisini değerlendirilmiştir. Sonuçlar, EPA + fluoksetin kombinasyonu, tedavinin dördüncü haftasından tek başına fluoksetin veya EPA'dan anlamlı olduğu olarak incelenmiştir. Fluoksetin ve EPA'nın depresif belirtilerin kontrolünde eşit derecede etkili olduğu görülmektedir. Yanıt oranları fluoksetin, EPA ve kombinasyon gruplarında sırasıyla %50, %56 ve %81 idi. EPA, DHA ve diğer PUFA'larla sitalopramın eklenme tedavisinin, depresyonun azaltılmasında tekli tedavilere göre anlamlı olarak daha etkili olduğu, ancak başlangıç antidepresan yanıtının hızında bir değişiklik olmadığı bulunmuştur (Bozzatello ve ark., 2019; Jazayeri ve ark., 2008).

Kanada Ruh Hali ve Anksiyete Tedavileri Ağı'nın majör depresif bozukluğu olan erişkin tedavisi için klinik kılavuzunun ilkeleri, PUFA'ların hafif ila orta derecede MDB için ikinci basamak monoterapi ve orta ila şiddetli MDB için antidepresanlara yardımcı tedavi olarak önerilmektedir. Antidepresanlarla birlikte veya monoterapide umut verici bir takviye tedavisi olarak kabul edilmiştir (Bozzatello ve ark., 2019).

3.2.2 Omega-3 Yağ Asitlerinin Postpartum Depresyon Tedavisine Etkisi

Postpartum depresyon (PPD), kadın doğum yaptıktan sonra hemen de başlayabilmekle birlikte asıl olarak önemli bir" komplikasyondur. Uzun yıllar da sürebilir. Ağır vakalarda hastada psikoz oluşumu gözlenebilir. Tüm annelerin yaklaşık %10-15'ini etkilediği tahmin edilmektedir. Depresif semptomlarının varlığı, kişinin çevresel ve kişisel yaşantısını olumsuz etkileyerek hayat kalitesinde düşüşe neden olur. Ayrıca PPD, anne bebek ilişkisini, bağlanmayı etkileyebileceği gibi, annenin davranışşal ve nörokognitif gelişimi üzerine de olumsuz etki oluşturabilir. Bebek gelişiminde birçok negatif sonuçlara sebep olabilir. Depresif belirtileri olan kadınların çoğunun tıbbi yardım aramadıkları tahmin edilmektedir. Bu nedenle günümüzde PPD belirtileri bir halk sağlığı sorunu olarak değerlendirilir. Tedavi edilmeyen perinatal depresyonun risklerine karşın, kadınların çoğunda doğum sonrası antidepresan tedavisine başlayıp, devam etmek yerine emzirirken standart ilaç dışındaki tedavi arayışlarına girdikleri gözlenmiştir (Bilgiç ve ark., 2015; Markhus ve ark., 2013).

İsveç, FAO/WHO'nun en son raporları balık ve deniz ürünlerinin, ruh sağlığı ve hamilelik açısından önemini vurgulamaktadır. Gözlemsel çalışmalar ve klinik çalışmalar, doğum sonrası depresyon etiyolojisinde omega-3 yağ asitleri tüketiminin olası rolünü değerlendirmiş ve düşük seviyelerde omega-3 yağ asitleri ile doğum sonrası dönemde depresyon oluşumu arasında bir ilişki olduğunu belirtmiştir. Ülkeler arası karşılaştırmada, balık tüketimi ile depresif hastalıkların yaygınlığı ve postpartum depresyon arasında güçlü ters bir ilişki bulmuştur (Markhus ve ark., 2013). Avustralya'dan kadınların ortalama DHA alımının 15 mg/gün olduğu tahmin edilirken, balık tüketiminin fazla olduğu ülkelerde (örneğin, Japonya, Kore ve Norveç) DHA alımı yaklaşık 1000 mg/gündür (Parker ve ark., 2006). Yıllık otuz kilogramın üstünde balık tüketimine sahip Güney Afrikalı kadınlarda PPD görülme sıklığı %0.5 iken, senede en fazla beş kilogram balıkla beslenen kadınlarda ise PPD insidansı %24.5 oranında

olduğu bulunmuştur. Amerika'daki kadınlarda anne sütündeki DHA içeriği 40-50 mg ile global çapta minimum düzeyde olduğu belirtilmiştir (Bilgiç ve ark., 2015).

28. gebelik haftasında yapılan incelemede, ilk trimesterde düşük omega-3 alımı gerçekleşen kişilerde doğum sonrası depresyon prevalansının 2.5 kat daha fazla olduğu tespit edilmiştir. 32. haftada depressif semptom belirtileri incelendiğinde deniz ürünleri kaynaklı omega-3 tüketmeyen kadınlarda, 1.5 gramdan fazla omega-3 yağ asidi tüketen kadınlardan çok daha yüksek semptom seviyesi tespit edilmiştir (Markhus ve ark., 2013).

Araştırma ve çalışmaların sonuçlarında, daha fazla deniz ürünleri tüketimi anne sütünde daha yüksek DHA içeriğini tespit edilmiştir. Bununla birlikte, anne sütünün araşidonik asit ve EPA içeriği, doğum sonrası depresyonun yaygınlığı veya belirgin deniz ürünleri tüketimi ile ilgisi saptanamamıştır (Parker ve ark., 2006).

Literatürde, ilki 20 yıldan uzun bir süre önce yapılmış çalışmaların ek bir vaka rapor sonuçlarında, günde 4 g EPA/2 g DHA kullanılarak hamilelik sırasında depresif semptomlarda iyileşme görüldüğü belgelenmiştir. İlginç bir şekilde, semptomlarda (depresyon için Hamilton Derecelendirme Ölçeği-HRDS ile ölçülen) iyileşmeler dört hafta içinde oluşmuş ve uykusuzluk ve endişeli düşünceler haricinde tüm semptomların altı haftalık sürede düzeldiği belirtilmiştir (Logan, 2004).

3.3 Depresyon Tedavisinde EPA-DHA Seçimi

Yapılan randomize kontrollü çalışmalarda dikkate alınması gereken bir odak noktası olarak, daha yaygın olarak test edilen iki yağ asidi EPA ve DHA'nın farklı etkinliği olduğuna dikkat çekilmiştir (Martins, 2009).

Saf DHA kullanan 3 çalışmada veya %50'den fazla DHA içeren takviyeler kullanan 4 çalışmada depresyon semptomlarında önemli bir değişim gözlenmemiştir. %50'den fazla EPA ve 13 saf etil-EPA kullanan çalışmalarda semptomlarda değişim gözlenmiştir (Martins, 2009).

Yayınlanan bir başka analiz sonuçlarına göre, depresyon tedavisinde EPA'nın muhtemelen DHA'dan daha etkili olduğunu ve iki yağ asidi kombinasyonunun EPA oranı %60'tan fazla olduğunda antidepresan etkilere sahip olduğunu bildirmiştir. Dolayısıyla, mevcut kanıtlar saf DHA değil, saf veya baskın EPA'nın majör depresyonda daha üstün ve etkili olduğunu göstermektedir (Bozzatello, 2019).

Bununla birlikte, dahil edilen çalışmaların belirlenen sınırlamaları nedeniyle, bu bulguları doğrulamak için uygun süreli daha büyük, iyi tasarlanmış, randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır (Martins, 2009).

Etkinliği, uygun dozlamayı ve potansiyel olarak aktif bileşenleri (EPA, DHA veya her ikisini) gerçekten belirlemek için büyük denemeler yapılması gerekmektedir (Logan, 2004).

KAYNAKLAR

Akar, S. (2007). Omega-3 Yağ Asitlerinin İnsan Sağlığına Etkileri, Gazi Üniversitesi Endüstriyel Sanatlar Dergisi, **21**, 1-13.

Arpacı, D. (2014). Balık Yağı Tüketimi ve Depresyon Üzerine Etkisi. Gıda ve Sağlık

Ayyıldız, H. (2008). Major depresyon ve panik bozuklukta serum s100b seviyeleri. Uzmanlık Tezi, Şişli Etfal Eğitim ve Araştıma Hastanesi, İstanbul.

Biberoğlu, F. M. (2019). Postpartum depresyon ve omega-3 yağ asitleri arasındaki ilişki., 2nd International Eurasian Conference on Biological and Chemical Sciences, Ankara, Turkey.

Bilgiç, D., Dağlar, G., Özkan, S. A. ve Kadıoğlu, M. (2015). Postpartum Depresyonda Tamamlayıcı ve Alternatif Tedaviler. Kadın Sağlığı Hemşireliği Dergisi, 2(2), 13-35.

Bozzatello, P., Rocca, P., Mantelli, E. ve Bellino, S. (2019). Polyunsaturated Fatty Acids: What is Their Role in Treatment of Psychiatric Disorders?. International journal of molecular sciences, 20(21), 5257.

Burri, L., Hoem, N., Banni, S. ve Berge, K. (2012). Deniz omega-3 fosfolipidleri: metabolizma ve biyolojik aktiviteler. Uluslararası Moleküler Bilimler Dergisi, 13 (11), 15401-15419.

Czysz, A. H. ve Rasenick, M. (2013). G-protein sinyali, lipit sallar ve n-3 çoklu doymamış yağ asitlerinin antidepresan etkileri için olası etki alanları. CNS ve Nörolojik Bozukluklar-İlaç Hedefleri (Eski Halen Uyuşturucu Hedefleri-CNS ve Nörolojik Bozukluklar), 12 (4), 466-473.

Çakmakçı, S. ve Tahmas-Kahyaoğlu, D. (2012). Yağ Asitlerinin Sağlık ve Beslenme Üzerine Etkilerine Genel Bir Bakış. Academic Food Journal/Akademik GIDA.

Çalık, K. Y. ve Aktaş, S. (2011). Gebelikte Depresyon: Sıklık, Risk Faktörleri ve Tedavisi Depression in Pregnancy: Prevalence, Risk Factors and

Treatment. Psikiyatrik Güncel Yaklasımlar [Current Approaches in Psychiatry], 3, 142-162.

Çelik, F. H. ve Hocaoğlu, Ç. (2016). Major depresif bozukluk'tanımı, etyolojisi ve epidemiyolojisi: bir gözden geçirme. Çağdaş Tıp Dergisi, 6(1), 51-66.

Ergun, M. ve Sütyemez, M. (2008). Sağlıklı bir Yaşam Tarzı için Ceviz. KSU Fen ve Mühendislik Dergisi, 11(1), 139-140.

Erkan, N. (2013). Türkiye'de tüketilen su ürünlerinin omega-3 (ω-3) yağ asidi profilinin değerlendirilmesi. Journal of FisheriesSciences, 78(2), 194-208.

Fenton, W. S., Hibbeln, J. ve Knable, M. (2000). Essential fatty acids, lipid membrane abnormalities, and the diagnosis and treatment of schizophrenia. Biological psychiatry, 47(1), 8-21.

Fontani, G., Corradeschi, F., Felici, A., Alfatti, F., Migliorini, S. ve Lodi, L. (2005). Cognitive and physiological effects of Omega-3 polyunsaturated fatty acid supplementation in healthy subjects. European journal of clinical investigation, 35(11), 691-699.

Gülcen, B., Özcan, E., Kuş, M. A., Karaca Saygılı, Ö., Kaman, D., Ögetürk, M. ve Kuş, İ. (2016). Omega–3 Yağ Asitlerinin Sıçan Karaciğer Dokusunda Bir Grup Metabolik Enzim Aktivitesi Üzerine Olumlu Etkileri.

Jazayeri, S., Tehrani-Doost, M., Keshavarz, S. A., Hosseini, M., Djazayery, A., Amini, H. ve ark. (2008). Comparison of therapeutic effects of omega-3 fatty acid eicosapentaenoic acid and fluoxetine, separately and in combination, in major depressive disorder. Australian & New Zealand Journal of Psychiatry, 42(3), 192-198.

Kaya, B. (2008). Bipolar bozukluk manik atak tedavisine omega-3 ilavesinin remisyona ulaşma süresi, oksidatif stres ve antioksidan sistem üzerine etkisi, Uzmanlık Tezi, Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri Anabilim Dalı.

Koyu, E. B. ve Demirel, Z. B. (2015). Depresyon ve D Vitamini. Beslenme ve Diyet Dergisi, 43(2), 160-165.

Logan, A. C. (2004). Omega-3 fatty acids and major depression: a primer for the mental health professional. Lipids in health and disease, 3(1), 25.

Markhus, M. W., Skotheim, S., Graff, I. E., Frøyland, L., Braarud, H. C., Stormark, K. M. ve ark. (2013). Low omega-3 index in pregnancy is a possible biological risk factor for postpartum depression. PloS one, 8(7).

Martins, JG (2009). Depresyonda omega-3 uzun zincirli çoklu doymamış yağ asidi takviyesinin etkinliğinden EPA değil DHA sorumludur: randomize kontrollü çalışmaların bir meta analizinden elde edilen kanıtlar. Amerikan Beslenme Koleji Dergisi, 28(5), 525-542.

Mete, H. E. (2008). Kronik hastalık ve depresyon. Klinik Psikiyatri, 11(3), 3-18.

Nemets, B., Stahl, Z. ve Belmaker, R. H. (2002). Addition of omega-3 fatty acid to maintenance medication treatment for recurrent unipolar depressive disorder. American Journal of Psychiatry, 159(3), 477-479.

Öztürk, M. O. (2014). Esansiyel Yağ Asitlerinin İnsan Metabolizması ve Beslenmesi Üzerine Etkileri. Kocatepe Veteriner Dergisi, 7(2): 37-40

Parker G, Gibson NA, Brotchie H, Heruc G, Rees AM. ve Hadzi-Pavlovic D., (2006) Omega-3 Yağ Asitleri ve Duygudurum Bozuklukları. J Psikiyatrisi 163(6): 969–978

Peet, M. ve Stokes, C. (2005). Omega-3 fatty acids in the treatment of psychiatric disorders. Drugs, 65(8), 1051-1059.

Pereira, P., Gianesini, J., da Silva Barbosa, C., Cassol, G. F., Von Borowski, R. G., Kahl V. F. S. ve ark. (2009). Neurobehavioral and genotoxic parameters of duloxetine in mice using the inhibitory avoidance task and comet assay as experimental models. Pharmacological research, 59(1), 57-61.

Pusceddu, M. M, Kelly, P., Stanton, C., Cryan, J. F ve Dinan, T. G. (2016). N-3 ömrü boyunca çoklu doymamış yağ asitleri: psikopatoloji için ima. Uluslararası Nöropsikofarmakoloji Dergisi, 19 (12), pyw078.

Reimers, A. ve Ljung, H. (2019). Nöropsikiyatrik bozukluklarda terapötik bir seçenek olarak omega-3 yağ asitlerinin ortaya çıkan rolü. Psikofarmakolojide terapötik gelişmeler, 9, 2045125319858901.

Sachs, G. S., Nierenberg., A. A, Calabrese, J. R., Marangell, L. B., Wisniewski, S. R., Gyulai, L. ve ark. (2007). Bipolar depresyon için yardımcı antidepresan tedavisinin etkinliği. New England Tıp Dergisi, 356(17), 1711-1722.

Sarıca, Ş. (2003). Omega-3 yağ asitlerinin insan sağlığı üzerine etkileri ve tavuk etinin omega-3 yağ asitlerince zenginleştirilmesi. Hayvansal üretim, 44(2).

Saunders, E. F., Ramsden, C. E., Sherazy, M. S., Gelenberg, A. J., Davis, J. M. ve Rapoport, S. I. (2016). Reconsidering dietary polyunsaturated fatty acids in bipolar disorder: a translational picture. The Journal of clinical psychiatry, 77(10), e1342.

Stevens, L. J., Zentall, S. S., Abate, M. L., Kuczek, T. ve Burges, J. R. (1996). Omega-3 fatty acids in boys with behavior, learning, and health problems. Physiology & Behavior, 59(4-5), 915-920.

Tanskanen, A., Hibbeln, J. R., Tuomilehto, J., Uutela, A., Haukkala, A., Viinamäki, H. ve ark. (2001). Fish consumption and depressive symptoms in the general population in Finland. Psychiatric Services, 52(4), 529-531.

Thesing, C. S., Bot, M., Milaneschi, Y., Giltay, E. J. ve Penninx, B. W. (2018). Omega 3 and omega-6 fatty acid levels in depressive and anxiety disorders. Psychoneuroendocrinology, 87, 53-62.

Tiemeier, H., van Tuijl, H. R., Hofman, A., Kiliaan, A. J. ve Breteler, M. M. (2003). Plasma fatty acid composition and depression are associated in the elderly: the Rotterdam Study. The American journal of clinical nutrition, 78(1), 40-46.

Yalvaç, H. D. (2012). Depresyonun Epidemiyolojisi. Turkiye Klinikleri Journal of Psychiatry Special Topics, 5(2), 7.

GEBELİKTE BESLENME VE AŞILAR

Selma ERMİN

- Kurum Bilgisi: Kastamonu Üniversitesi:Kadın Hastalıkları ve Doğum, Tıp Fakültesi, Üniversite, Kastamonu/TÜRKİYE
- ORCID: 0000-0002-4025-7578
- Mail: selmaermin91@gmail.com

Gebelikte Beslenme

Gebelik döneminde yoğun fetal gelişim için maternal fizyolojik değişimler ve beslenme ihtiyacında artış meydana gelmektedir. Gebelikte makro ve mikro besinlerin yeterli alınması normal fetal gelişimi desteklerken, yetersiz ve aşırı beslenme anne ve yenidoğanı olumsuz etkilemektedir (Finneld, 2004).

Antenatal dönemde yeterli enerji beslenme öğesi karşılanmadığı takdirde, fetal büyüme ve gelişme annenin kendi dokularında karşılanmaktadır. Bu durumda annede bağışıklıkta zayıflık, anemi, DM, preeklampsi ve osteomalazi gibi hastalıklara neden olmaktadır. Gebelikte beslenme danışmanlığı bu tarz komplikasyonları önlemektedir (Girard, 2012). Ülkemizde de gebelik döneminde yetersiz beslenme riskli doğum, gebelik zehirlenmesi ve anne ölümleriyle sonuçlanmaktadır. Yenidoğanda da fiziksel ve zihinsel gelişim geriliği ve ölüm doğumu arttırmaktadır (T.C. Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü,2023).

Annenin beslenme durumu takip edilebilen ve uygun olduğunda iyileştirilebilen değiştirilebilir bir risk faktörü olmasına rağmen ,bu sürece asıl gebe kalmadan önce başlamak gerekir. İdeal olarak, bireyler gebe kaldıklarında sağlıklı bir vücut kitle indeksine (Body mass index-BMI) ve optimal beslenme durumuna sahip olması gerekir; ancak gelişmiş ülkelerdeki kadınların yaklaşık yüzde 50'si gebe kaldıklarında aşırı kilolu veya obezdir ve birçoğu özellikle demir ve folat için yetersiz mikro besin durumuna sahiptir (Stephenson ve ark,2018; Ng ve ark,2014).

Besinler ve gebelik sonuçları arasındaki bazı ilişkiler açık görülmekle birlikte(nöral tüp defektlerini (NTD) önlemek için gereken folik asit verilmesi gibi), gebelikte nitelikli araştırma yapmanın birçok zorluğu nedeniyle birçok soru cevapsız kalmaktadır(Robinson ve ark,2014).Bu zorluklar arasında beslenmenin gelişimi etkileyebileceği genellikle bilinmeyen kritik pencereler, normal gebelik süresince meydana gelen birçok fizyolojik değişiklik, gebeliğe maternal adaptasyondaki büyük bireysel farklılıklar, maternal diyetin doğru bir şekilde ölçülmesindeki zorluklar, gebelerde deney yapmanın etik ve pratik sorunları, tüm diyet bağlamında belirli besinlerin etkilerini belirlemenin zorlukları ve doğrudan insanlara uygulanabilecek iyi bir hayvan modelinin olmaması yer almaktadır. Bu nedenle, birçok besin alımı önerisi gözlemsel çalışmalara ve uzman görüş birliğine dayanmaktadır ve bunları destekleyecek randomize çalışmalar bulunmamaktadır.

Gebelikte Kilo Alımı

Gebelikte kilo alımının sınırlanması, anne ve bebek sağlığı açısından önemlidir ve aşırı kilo alımının bazı komplikasyonlara yol açabileceği bilinmektedir. Institute of Medicine/Tıp Enstitüsü'nün (IOM) yayınladığı kılavuzda, gebelik sürecinde sağlıklı kilo alımının önemini vurgulamakta ve anne ve bebek sağlığını korumak için uygun bir kilo alımı hedeflemektedir.

IOM, Tablo 1'de2009 yılında Dünya Sağlık Örgütü tarafından önerilen gebelik öncesi vücut kitle indeksi (Body mass index-BMI) aralıklarına dayanan annenin demografik değerlerinden bağımsız revize edilmiş gebelik kilo alma kılavuzlarını yayınlamıştır (Siega-Riz ve ark,2009).

Gebelikte kilo alma kılavuzlarının amacı, gestasyonel yaşa göre büyük ve küçük bebekler, erken doğumlar ve doğum sonrası kilo tutma risklerini azaltmaktır. Yapılan çalışmalar, IOM önerilerine uygun kilo alımının anne adayı ve bebek için daha iyi sonuçlar getirdiğini göstermektedir (Rogozińska ve ark, 2019).

Tablo 1. 2009 IOM Rehberi'ne göre gebelikte önerilen kilo alım aralığı

Gebelik başlangıç VKİ(BMI) sınıflaması	**VKİ(BMI)(kg/m2)**	**Kg aralığı**
Düşük kilolu	<18,5	12,5-18
Normal kilolu	18,5-24,9	11,5-16
Preobez/Fazla kilolu	25-29,9	7-11,5
Obez/Şişman	≥30	5-9

*Uptodate.com IOM: "Institute of Medicine."

Bu bağlamda gebelere hizmet veren sağlık kuruluşlarında, ilk agebelik başvurusunda gebenin VKİ'ni belirlemeli ve ona uygun kilo alımı, beslenme özellikle aşırı kilo alımını sınırlama konusunda danışmanlık verilmelidir.

Gebelikte sağlıklı beslenmenin genel ilkeleri

Gebelikte her tür sebze: koyu yeşil, kırmızı ve turuncu sebzeler; fasulye, bezelye ve mercimek; nişastalı sebzeler; ayrıca besinlerin en az yarısı tam tahıl olması önerilmektedir.

Yağsız veya az yağlı süt, yoğurt ve peynir ve/veya laktozsuz versiyonlar ve alternatif olarak güçlendirilmiş soya içecekleri ve yoğurt dahil olmak üzere süt ürünlerinin alınması tavsiye edilmektedir.

Bitkisel yağlar ve deniz ürünleri ve kuruyemişler gibi gıdalardaki yağlar dahil olmak üzere yağlar

Yeterli, ancak aşırı olmayan gebelik kilo alımına izin vermek için uygun miktarlarda çeşitli, öncelikle bütün, işlenmemiş yiyecek ve içecekler tüketilmelidir.

Hamile insanlar genellikle bu maddeler için önerilen sınırları aşarlar ve bu durum nihayetinde olumsuz sağlık sonuçları doğurmaktadır.. Yüksek kaliteli, besin değeri yoğun gıdaların alımını artırmaya odaklanmalı ve işlenmiş "boş kalorili" yiyecek ve içeceklerin alımı sınırlandırılmalıdır. (Dietary Guidelines for Americans, 2020-2025 9th Edition,2020).

Gebelik için ek enerji gereksinimleri ise vücut kitle indeksi (Body mass index-BMI) sınıfına göre farklılık gösterir: Normal VKİ aralığı: İkinci ve üçüncü trimester için sırasıyla 340 ve 450 kcal/gün veya toplam 2200 ila 2900 kcal/gün ek enerji önerilmektedir(Most,2019).

Düşük kilolu VKİ aralığı: Yeterli kilo alımını desteklemek için 340 ve 450 kcal/gün üzerinde ek alım önerilmekte olup, bu miktar hastanın başlangıçtaki VKİ'sine bağlı olarak bireyselleştirilmektedir. Aşırı kilolu VKİ aralığı: Normal VKİ'ne sahip olanlar için önerilen 340 ve 450 kcal/gün'den daha az olan 260 ila 360 kcal/gün ilave önerilmektedir(Thomas,2012)

Obez VKİ aralığı: Bu hastaların ek kaloriye ihtiyacı olmayabilir, ancak veriler güçlü tavsiyelerde bulunmak için yetersizdir (Most,2019).

Gebelerin için enerji ve besin gereksinimleri Tablo 3'te verilmiştir (Tüber, 2022).

Tablo 3: Gebelik ve emzirme döneminde makro ve besin öğelerinin miktarları

Makro ve mikro Besin Ögeleri	**Yetişkin Kadınlar**	**Yetişkin Gebe Kadınlar**	**Yetişkin Emziren Kadınlar**
Karbonhidrat (Enerji%)	45-60	45-60	45-60
Karbonhidrat (g/gün)	Minimum 130	Minimum 175	Minimum 210
Sükroz (Enerji %)	En fazla %10	En fazla %10	En fazla %10
Protein (Enerji %)	12-20	12-20	12-20
Yağ (Enerji %)	20-35	20-35	20-35
Doymuş yağ	Mümkün olduğunca az	Mümkün olduğunca az	Mümkün olduğunca az
EPA + DHA (mg/gün)	250	250-350	250-350
Posa (g/gün)	25	25	25
A vitamini (mcg/gün)	650	700	1300

C vitamini (mg/gün)	95	105	155
D vitamini (mcg/gün)	15	15	15
E vitamini (mg/gün)	11	11	11
Tiamin (mg/1000kkal)	0.4	0.4	0.4
Riboflavin (mg/gün)	1.6	1.9	1.2
Niasin (mg/1000 kkal)	6.6	6.6	6.6
B6 vitamini(mg/gün)	1.6	1.8	1.7
B12 vitamini (mcg/gün)	4.0	4.5	5.0
Folat (mcg/gün)	330	600	500
Demir (mg/gün)	16	16-27	16-27
Kalsiyum (mg/gün)	950-1000	950-1000	950-1000
İyot (mcg/gün)	150	200	200
Çinko (mg/gün)	7.5-12.7	9.1-14.3	10.4-15.6

*Tüber,2022

Makro ve Mikro Besinler

Karbonhidratlar: Karbonhidratlar maternal günlük kalorinin %45-60'ını oluşturmalıdır(European Food Safety Authority (EFSA,2017).

Gebe olmayan kadınlarda 130 g/gün olan karbonhidrat ihtiyacı gebelikte 175 g/gün'e çıkmaktadır. Ayrıca gebelikte 28 ila 36 g/gün lif alımı önerilmektedir. Lifler yeterli sıvı alımıyla birlikte kabızlığı önlemeye veya azaltmaya yardımcı olur (Dietary Guidelines for Americans, 2020-2025 9th Edition,2020).

Karbonhidrat ihtiyacı için meyve, sebze ve tam tahıllar gibi bütün gıdalardan birkaç porsiyon tüketilmelidir. Kilo alımını yönetmeye yardımcı olmak ve özellikle diyabeti olan veya yüksek diyabet riski taşıyan kişilerde yemek sonrası yüksek kan şekeri seviyelerini önlemek için işlenmiş karbonhidratlar en aza indirilmelidir (Dietary Guidelines for Americans, 2020-2025 9th Edition,2020).

Proteinler: Protein hücrelerin temel yapı taşlarını oluşturmaktadır. Fetal/plasental ünite yaklaşık 1000 g protein kullanır ve bu ihtiyacın çoğu son altı ayda ortaya çıkar. Bu da günlük fazladan 70-80 gr. proteine karşılık gelir(Samur,2008).

Sağlıklı protein kaynakları yağsız et, kümes hayvanları ve yumurta, deniz ürünleri, fasulye, bezelye, mercimek, fındık, tohum ve soya ürünlerini içerir (Dietary Guidelines for Americans, 2020-2025 9th Edition,2020).

Yağlar: Yağda çözünen A, D ,E ve K vitaminlerinin taşınması,yapısal ve metabolik fonksiyonlar için gereklidir. Yağ asitleri sinirlerin myelizasyonu ve uterustaki membranların sentezi için gereklidir. Gebeler için günlük beslenme hedeflerini toplam enerji alımının yüzde 20 ila 35'ini yağlardan, toplam enerjinin < yüzde 10'unu doymuş yağlardan ve günlük esansiyel yağ asitleri hedeflerini 13 g/gün linoleik asit ve 1,4 g/gün linolenik asit olarak belirlemiştir. Dünyada 'Akdeniz diyeti' gibi beslenme önerilmektedir. Bu diyette Zeytinyağı ve fındık gibi bitkisel kaynaklı yağlar ve haftada iki ila üç porsiyon balık, yağ alımının çoğunluğunu oluşturur (Dietary Guidelines for Americans, 2020-2025 9th Edition,2020).

Demir: Demir, fetal beyin ve plasenta gelişimi ve annenin kırmızı hücre kitlesini genişletmek için gereklidir. Gebelikte demir için diyet referans değerleri dünya çapında değişiklik göstermektedir(Demicheli,2013). CDC, demir eksikliği anemisini önlemek için gebelik sırasında 27 mg/gün demir alımını önermektedir (gebe olmayan/emziren kişilerde 18 mg/gün) (Demicheli,2015). DSÖ, günlük 30 ila 60 mg elemental demir ile oral demir takviyesi önermektedir(Meegan,2001). Bu miktar çoğu prenatal vitamin formülasyonuyla kolayca karşılanır ve anemik olmayan bireyler için yeterli takviyedir.

Ülkemizde yetersiz beslenmeye bağlı, gebelerin %58'inde demir eksikliği anemisi saptanmıştır. Bu nedenle ülkemizde, tüm gebelere ikinci trimesterdan doğum sonrası 3 aya kadar 40-60 mg demir önerilmektedir(T.C Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü,2023).

D vitamini: Kalsiyum ve kemik homeostazındaki önemli role sahiptir. Perinatal dönemde zayıf D vitamini durumunun kemik, bağışıklık sistemi ve genel sağlık üzerinde kısa veya uzun vadeli sonuçları olabilir. D vitamini eksikliği yenidoğanda raşitizm, düşük doğum ağırlığı, doğumsal katarakt ve osteopeni neden olabilmektedir. Amerikalılar için beslenme klavuzları hamilelik sırasında günde 600 IU (Uluslararası Birim) alımını önermektedir (Dietary Guidelines for Americans, 2020-2025 9th Edition,2020). Gebelikte gereksinimin artması nedeniyle ülkemizde tüm gebelere 3.aydan itibaren doğum sonrası 6. aya kadar 1200 IU (30 mcg)/ gün D vitamini desteğinin kullanılmasını önerilmektedir.

Kalsiyum: Fetal iskelet gelişimi, özellikle son üç aylık dönemde olmak üzere gebelik boyunca yaklaşık 30 g kalsiyum gerektirir. Bu toplam, anne vücudundaki toplam kalsiyumun nispeten küçük bir yüzdesidir ve gerektiğinde anne depolarından kolayca mobilize edilebilir (Hacker ,2012).

Kalsiyumun bağırsaktan emilimi ve böbreklerde tutulması gebelik boyunca kademeli olarak artar.Gebeler için günlük kalsiyum ihtiyacı ortalama1000-1300 mg'dır (Samur,2008).

Folik Asit:Folik asit takviyesinin ve diyet takviyesinin nöral tüp defektlerinin (NTD) oluşumunu ve tekrarını azalttığı birçok çalışma ile desteklenmiştir. Gebelik önce bir ay ve gebe kaldıktan sonraki ilk iki ila üç ay boyunca 0,4 ila 0,8 mg folik asit önerilmektedir. Yüksek risk altındaki gebeler için (örn. NTD öyküsü, bazı antiepileptik ilaçların kullanımı) folik asit önerileri daha yüksektir (4 mg/gün) (Viswanathan,2023; Dietary Guidelines for Americans, 2020-2025 9th Edition,2020). Ülkemizde TBSA(Türkiye Beslenme Ve Sağlık Araştırması) 2017 yılı verilerine göre kadınlarda folat alımının düşük olduğu bilinmektedir. Folat kaynağı olan koyu yeşil yapraklı sebzeler, kuru baklagiller ve meyvelerin yeterli miktarlarda tüketimi sağlanmalıdır.

İyot: Gebelerde İyot gereksinimi artan diğer bir besin öğesidir. Gebelerde ağır iyot yetersizliği yenidoğanda mental gerilik riskini artırır.Hem annede hem de bebekte guatr ve hipotroidi riskini artırır. Ülkemizde iyot yetersizliğinin önlenmesi amacıyla 1998 yılından itibaren sofra tuzunun iyotlanması zorunlu tutulmuştur.Tuz alımının kısıtlanması gereken hipertansiyon, preeklampsi gibi durumlarda günlük iyot gereksiniminin karşılandığından emin olunmalıdır (Tüber, 2022)

Çinko: Fetusun immün sisteminin gelişiminde önemli rol oynamaktadır.Gebelikte çinko eksikliğinin fetal gelişim geriliği ve fetal ölümlere neden olduğu belirtilmektedir (Güler, 2019)

Sıvı: Gebelik ve emzirme döneminde annenin dokularında artış, fetüsün gereksinimleri nedeniyle sıvı ihtiyacı artmaktadır.. Sıvı gereksiniminin karşılanmasında sıvı kaynağının doğru tercih edilmesi önemlidir. Şeker içeriği yüksek ve ülkemizde yaygın olarak kullanılan şerbet, meyve suları gibi içeceklerin yerine başta su olmak üzere besin içeriği zengin süt, ayran, kefir, taze meyve suları gibi içecekler tercih edilmelidir. Kafein içeren çay-kahve gibi içeceklerin tüketimi sınırlandırılmalı ve kafein alımı günlük 200 mg'ı (yaklaşık 2 fincan nescafe veya 4-5 bardak çay) aşmamalıdır (Tüber, 2022).

Gebelikte Aşılar

Aşılama vücuda dışarıdan verilen antijenik yapılar sayesinde enfeksiyonlardan korunma ya da bağışıklık sağlanması işlemidir.

Gebenin aşılanması hem anneyi hem de fetusu bazı enfeksiyonlardan korur. Ayrıca doğumdan sonra aşı ile önlenebilir enfeksiyonlara karşı bebeğe pasif koruma sağlayabilir. İdeal olarak aşılar gebe kalmadan önce yapılır, ancak bazı durumlarda gebelik sırasında uygulama endikedir (Englund, 2017)

İnaktif aşıların gebelere verilmesi sonucu fetüs ve anne üzerine zararlı etkiler konusunda herhangi bir kanıt yoktur.Canlı aşılar içerdikleri virüs veya bakterinin potansiyel olarak plasentayı geçip fetüsü enfekte edebilme riskinden dolayı gebelikte kontraendikedirler. Fakat bugüne kadar bu aşıların teratojen olduğuna dair herhangi bir kanıt bulunamamıştır. Eğer hasta gebe olduğunu bilmeden canlı aşılardan birini yaptırmışsa veya aşının yapılmasının üzerinden dört haftadan daha az bir süre geçmişse, hastaya fetüs üzerine potansiyel etkiler üzerine detaylı bilgi verilmelidir. Fakat aşılanma gebelik terminasyonu için bir endikasyon değildir (CDC, 2023; Kahyaoğlu ve ark ,2012).

Antikorların transplasental geçişi maternal konsantrasyonuna, antikor tipine (önemli miktarlarda IgG taşınır ancak IgM, IgA veya IgE taşınmaz), IgG alt tipine (tercihen IgG1 taşınır) ve gebelik yaşına bağlıdır. Fetal IgG konsantrasyonu, gebeliğin ilk yarısında annedeki konsantrasyondan çok daha düşüktür, ancak 28 ila 32. gebelik haftalarında annedeki seviyelerin yüzde 50'sine yükselir, 36. haftada maternal seviyededir ve termde maternal seviyeleri geçer (Desseso,2012).

Aşılar gebelikte kullanım açısından üç gruba ayrılabilir(Tablo 4) (Kahyaoğlu ve ark, 2012).

Tablo 4: Gebelikte aşıların sınıflandırılması

Gebelikte Kullanımı Güvenli Aşılar	**Özel Durumlarda Yapılan Aşılar**	**Gebelikte Kontraendike Aşılar**
Tetanoz ve Difteri Toksoidi (Td)	Şarbon	BCG
Hepatit B	Hepatit A	Kızamık
Influenza	Pnömokok	Kızamıkçık
Meningokok	Polio	Suçiçeği
Kuduz	Tifo	Kabakulak
	Sarıhumma	

Gebelikte Güvenli Aşılar

Tetanoz,Difteri,Boğmaca Aşısı: Adjuvanlı tetanoz toksoidi, indirgenmiş difteri toksoidi ve aselüler boğmaca (Tdap) ile aşılama gebelik sırasında rutin olarak önerilmektedir (Pickering,2009).

Daha önce üç dozluk tam bir Td aşısı serisi ile bağışıklanmış olan gebeler, ideal olarak 27 ila 36 haftalık gebelik yaşı aralığının erken döneminde tek doz Tdap alması önerilmektedir (Liang ve ark.;Rubin,2022).

Tetanoz ve difteri toksoidleri (Td) içeren bir aşıdan üç doz almamış olan gebe hastalar üç aşı serisini tamamlamalıdır.Gebe hastalarda tercih edilen program 0. zamanda, 4 hafta sonra ve ilk dozdan 6 ila 12 ay sonradır.

Boğmacaya karşı da koruma sağlamak için bu dozlardan en az biri Tdap ile yapılmalıdır; ideal olarak Tdap 27 ila 36 haftalık gebelik yaşı aralığının erken döneminde verilir.

Tdap gebelik sırasında almamış hastalara doğumdan hemen sonra uygulanmalıdır. Bu, bebeğe dolaylı olarak veya emziriyorsa anne sütündeki maternal antikorların transferi yoluyla koruma sağlayabilir; ancak maternal bağışıklık yanıtı, bağışıklamadan iki hafta sonrasına kadar bebeği korumak için yeterince hızlı olmayabilir (Halperin,2011).

İnfluenza: Bulaşıcılığı yüksek solunum yolu ile enfeksiyonudur. İnfluenza sezonu boyunca gebe olan veya gebe olma ihtimali bulunan tüm hastalara, hamilelik evrelerine bakılmaksızın, inaktive influenza aşısı bulunur bulunmaz ve toplumda influenza aktivitesi başlamadan önce yapılmalıdır (Grohskopf,2023;ACOG Comitte Opinion ,2018). İnfluenza aktivitesi başladıktan sonra aşılama, influenza virüsleri dolaşımda olduğu sürece hala faydalıdır.

Hepatit B Aşısı: Hepatit B aşısı, fetüse veya yenidoğana bilinen bir zararı olmayan ve endike olduğu takdirde hamilelik sırasında uygulanabilen rekombinant bir aşıdır.Hamilelik sırasında Hepatit B aşısı şu durumlarda endikedir (ACOG Comitte Opinion,2018):

- Gebe kalmadan önce başlanmış bir aşı dozu tamamlanmamış gebe hastalar.
- Aşılanmamış, enfekte olmamış gebe hastalar (hepatit B yüzey antijeni negatif)
- Hepatit B virüsü (HBV) edinme riski yüksek olan kişiler

Geleneksel rekombinant hepatit B aşıları tipik olarak sıfır, bir ay sonra ve altı ay sonra yapılır, ancak gebelik sırasında tüm bağışıklama serisinin tamamlanması isteniyorsa hızlandırılmış bir program etkili bir strateji gibi görünmektedir (Sheffield,2011).

Özel Durumlarda Yapılan Aşılar

Hepatit A: Hepatit A virüsü bir RNA virüsüdür.Akut maternal hepatit A, erken doğum ilişkili olabilmektedir (McLean,2013).Çocukluk çağı aşılaması artık rutin hale gelmiş olsa da, birçok yetişkin aşılanmamıştır ve HAV'a maruz kalma ve/veya komplikasyon riski yüksek olan duyarlı gebe hastalar aşılama için adaydır (ACOG Comitte Opinion,2018). Hepatit bulaş riski olan bölgelere seyahat edecek gebelere aşı tavsiye edilmektedir.

Poliovirus Aşısı: Asemptomatik hastalıktan felce kadar değişen belirtilere sahip sistemik bir viral enfeksiyon olan poliomyelit, gelişmiş ülkelerin çoğundan eradike edilmiştir, ancak bazı ülkelerde bulaş devam etmektedir. Hamile hastalar mümkünse hastalığın mevcut olduğu bölgelere seyahat etmekten kaçınmalıdır. Eğer seyahatten kaçınmak mümkün değilse, aşılanmalıdırlar. Canlı zayıflatılmış oral polio aşısı (OPV) ve inaktive polio aşısı (IPV) olmak üzere iki aşı küresel olarak mevcut olsa da, genel olarak IPV gebelikte genellikle önerilen aşıdır.Enfeksiyon riski yüksek olan ve acil koruma gerektiren gebe hastalara, yetişkinlere yönelik programa göre IPV uygulanmalıdır.Amerika Birleşik Devletleri dışındaki ülkelerde hamile hastaların canlı OPV ile aşılanması gerektiğinde (örneğin, salgın kontrolü amacıyla), rahimde OPV'ye maruz kalmanın olumsuz bebek sonuçları riskini artırdığı görülmemektedir (CDC,2023).

Meningokok Aşısı: Riskin yüksek olduğu durumlarda aşılama yapılmalıdır. Çalışmalar gebelik sırasında yapılan aşının gebelere yada yenidoğana herhangi olumsuz etkisi olmadığını göstermiştir (Kahyaoğlu ve ark.,2012;Barss,2011).

Sarıhumma (Yellow Fever): Sarıhumma sivrisinekler yoluyla yüksek mortalite oranına sahip hemorajik, ateşli bir hastalıktır (Barss,2011).Sarı humma aşısı canlı viral aşıdır. Endemik bölgeye seyahat edecek gebeler aşılanmalıdır. Gebe olmayan ve aşılanan kadınlara bir ay geçtikten sonra gebelik önerilmektedir (Kahyaoğlu ve ark.2012).

Tifo: Salmonella typhi ile kontamine olmuş su ve yiyeceklerin alınması sonucu oluşan ateş, gastroenterit ve kansız diare ile karakterizedir. Gebelikte

abortus, fetal ölüm ve transplasental enfeksiyon bildirilmiştir.Afrika ve Asya endemik olduğu bölgelerdir. Canlı atenüe oral aşı ve parenteral inaktive edilmiş aşı aşı bulunmaktadır.Canlı aşıdan kaçınılmalıdır.Aşılanma kaçınılmaz ise inaktif kapsüler polisakkarit aşı (Typhim Vi) aşı tercih edilmelidir (WHO,2018).

Kuduz Aşısı: Kuduz enfekte hayvanların salyalarıyla bulaşan viral bir enfeksiyondur. Neredeyse daima fatal seyreder. İnaktive virüs aşısıdır.Endikasyonları gebe olmayan yetişkinler gibidir.Kişiye özgü tedavi verilmelidir.

Pnömokok Aşısı: Pnömokok aşısı, invazif pnömokok hastalığı riskini artıran durumları olan yetişkinler için önerilmektedir.İdeal olarak, aşı gebe kalmadan önce yapılmalıdır, ancak uygulama endikasyonları gebelikle değişmez (Kobayashi,2022). Pnömokok aşısı seçenekleri arasında pnömokok konjugat aşıları (PCV-20 ve PCV-15) ve pnömokok polisakkarit aşısı (PPSV23) bulunmaktadır.PCV-20 ve PCV-15 – Hamilelik sırasında konjuge pnömokok aşılarının güvenliğine ilişkin veriler, kılavuzlara bilgi sağlamak için yetersizdir .Çoğu hasta için uygulamanın ikinci trimestere kadar ertelenmesi makul bir yaklaşım olabilir.PPSV23 – PPSV23 ikinci ve üçüncü trimesterde verildiğinde güvenli görünmektedir ve ayrıca yenidoğana pasif bağışıklık kazandırabilir ; ancak yenidoğan enfeksiyonunda bir azalma gösterilmemiştir.Yanlışlıkla uygulamadan sonra olumsuz etkiler bildirilmemesine rağmen, hamileliğin ilk üç ayında güvenliği konusunda çok az bilgi vardır (Quiambao,2007).

COVİD-19: COVID-19 - Hamile olan veya hamile olma ihtimali olan tüm bireylere koronavirüs hastalığı 2019 (COVID-19) aşısı yapılmalıdır. Aşılama, COVID-19 gelişme riskini azaltır ve bir atılım enfeksiyonu meydana gelirse hastalığın şiddetini azaltır (www.uptodate.com,2023).

Gebelikte Kontraendike Aşılar

Su Çiçeği: Canlı aşı olduğundan gebelikte yapılması kontraendikedir.Aşı sonrası yetişkin kadınlara bir ay korunması önerilmektedir.Gebelik bilinmeden aşı yapılmışsa gebelik terminasyonu için bir endikasyon oluşturmamaktadır (CDC,2023).

Kızamık-Kızamıkçık-Kabakulak (MMR): Gebelik sırasında geçirilen kızamık preterm eylem ve muhtemel düşükle ilgili bulunmuştur (Barss ,2011).Birinci trimesterde geçirilen kabakulak fetal ölümlelere neden olabilmektedir.

Rubella ise abortus ve fetal ölüm riskinde artış yanında konjenital rubella sendromu olarak da bilinen, 20 hafta altında rubella geçiren kadınların %20-85'inde görülebilen sağırlık, görme problemleri, kardiyak defektler, kemik lezyonları ve nörolojik hasarla da ilişkili bulunmuştur (ACIP,1998). MMR aşısı canlı aşı olup gebelikte yapılması kontraendikedir. Aşı sonrası yetişkin kadınlara bir ay korunması önerilmektedir.Eğer 4 hafta içinde gebe kalırsa veya gebeyken aşı yaptırmışsa teorideki endişeler konusunda hasta bilgilendirilmelidir. Fakat, bu bir terminasyon endikasyonu değildir (CDC,2023).Bugüne kadar erken gebelik sırasında yanlışlıkla aşılanan gebelerin hiçbirinde konjenital rubella sendromu rapor edilmemiştir. Doğum sonrası emziren kadınlara da yapılabilmektedir (Kahyaoğlu ve ark.,2012)

KAYNAKLAR

American College of Obstetricians and Gynecologists. (2018).Influenza Vaccination During Pregnancy: Committee Opinion No 732, https://www.acog.org/clinical/clinical-gui dance/committee-opinion/articles/2018/04/influenza-vaccination-during-pregnancy (Accessed on July 11, 2023).

CDC. (August 2021). The Pink Book: Epidemiology and Prevention of Vaccine Preventable Diseases Updated 14th Edition, https://www.cdc.gov/vaccines/pubs/pinkbook/rubella.html (Accessed on October 14, 2023).

Demicheli V, Barale A, Rivetti A. (August 2021).Vaccines for women for preventing neonatal tetanus. Cochrane Database Syst Rev: CD002959.

DeSesso JM, Williams AL, Ahuja A, et al. (2012). The placenta, transfer of immunoglobulins, and safety assessment of biopharmaceuticals in pregnancy. Crit Rev Toxicol; 42:185.

Dietary Guidelines for Americans, 2020-2025 9th Edition. (2020) U.S. Department of Agriculture and U.S. Department of Health and Human Services.
https://www.dietaryguidelines.gov/sites/default/files/202103/Dietary_ Guidelines_for_Americans-2020-2025.pdf

European Food Safety Authority (EFSA). (2017).Dietary Reference Values for Nutrients Summary Report.doi: 10.2903/sp.efsa.2017

Finnell RH, Shaw GM, Lammer EJ, ve ark. (2004).Genenutrient interactions: importance of folates and retinoids during early embryogenesis. Toxicol Appl Pharmacol; 198:75.

Girard AW, Olude O.(2012).Nutrition education and counselling provided during pregnancy: effects on maternal, neonatal and child health outcomes. Paediatric&PerinatalEpidemiology;26(1):191-204.

Grohskopf LA, Blanton LH, Ferdinands JM ve ark 2023. Prevention and Control of Seasonal Influenza with Vaccines: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices — United States, 2023–24 Influenza Season. MMWR Recomm Rep; 72:2.

Güler B, Bilgiç, Okumuş H, Yağcan H .(2019). Gebelikte beslenme desteğine ilişkin güncel re- hberlerin incelenmesi. Dokuz Eylül Üniversitesi Hemşirelik Fakültesi Elektronik Dergisi.;12(2):143-51.

Hacker AN, Fung EB, King JC. (2012 Jul).Role of calcium during pregnancy: maternal and fetal needs. Nutr Rev.;70(7):397-409. doi: 10.1111/j.1753-4887.2012.00491.x. PMID: 22747842.

Halperin BA, Morris A, Mackinnon-Cameron D ve ark.(2011).Kinetics of the antibody response to tetanus-diphtheria-acellular pertussis vaccine in women of childbearing age and postpartum women. Clin Infect Dis; 53:885.

Institute of Medicine.(2009).Weight gain during pregnancy: Reexamining the guidelines http://iom.edu/Reports/2009/Weight-Gain-During-Pregnancy-Reexamining-the-Guidelines.aspx (Accessed on October 09, 2023).

Kahyaoğlu İ. , Kahyaoğlu S. , Moraloğlu Ö. , Çiçek N.(2012).GEBELİKTE İMMÜNİZASYON. Jinekoloji-Obstetrik ve Neonatoloji Tıp Dergisi; 8(33): 1380-1384.

Kobayashi M, Farrar JL, Gierke R ve ark.(2022).Use of 15-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine and 20-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine Among U.S. Adults: Updated Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices - United States. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2022; 71:109.

Liang JL, Tiwari T, Moro P ve ark.(2018). Prevention of Pertussis, Tetanus, and Diphtheria with Vaccines in the United States: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). MMWR Recomm Rep ; 67:1.

McLean HQ, Fiebelkorn AP, Temte JL ve ark.(2013). Prevention of measles, rubella, congenital rubella syndrome, and mumps, 2013: summary recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). MMWR Recomm Rep; 62:1.

Measles, Mumps, and Rubella.(1998). Vaccine Use and Strategies for Elimination of Measles, Rubella, and Congenital Rubella Syndrome and Control of Mumps: Recommendations of the Advisory Commit-

tee on Immunization Practices (ACIP). MMWR Recomm Rep; 47 (RR-8):1.

Meegan ME, Conroy RM, Lengeny SO ve ark.(2001).Effect on neonatal tetanus mortality after a culturally-based health promotion programme. Lancet; 358:640.

Most J, Dervis S, Haman F, Adamo KB, Redman LM.(2019 Aug 6).Energy Intake Requirements in Pregnancy. Nutrients.;11(8):1812. doi: 10.3390/nu11081812. PMID: 31390778; PMCID: PMC6723706.

Ng M, Fleming T, Robinson M, ve ark. (2014).Global, regional, and national prevalence of overweight and obesity in children and adults during 1980-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. Lancet; 384:766.

Pickering LK, Baker CJ, Freed GL ve ark.(2009 Sep 15); Infectious Diseases Society of America. Immunization programs for infants, children, adolescents, and adults: clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis.;49(6):817-40. doi: 10.1086/605430.

Quiambao BP, Nohynek HM, Käyhty H ve ark.(2007).Immunogenicity and reactogenicity of 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine among pregnant Filipino women and placental transfer of antibodies. Vaccine. 2007 May 30;25(22):4470-7. doi: 10.1016/j.vaccine.2007.03.021. Epub 2007 Mar 28. PMID: 17442467.

Robinson S, Baird J, Godfrey KM ve ark. (2014).Eating for two? The unresolved question of optimal diet in pregnancy. Am J Clin Nutr; 100:1220.

Rogozińska E, Zamora J, Marlin N ve ark. (2019).International Weight Management in Pregnancy (i-WIP) Collaborative Group. Gestational weight gain outside the Institute of Medicine recommen- dations and adverse pregnancy outcomes: analysis using individual participant data from randomised trials. BMC Pregnancy Childbirth.;19(1):322

Rubin R.(2022).Vaccine Approved in Pregnancy to Protect Young Infants. JAMA; 328:1898.

Samur G. (2008). Gebelik ve Emziklilik Döneminde Beslenme .(3000).Ankara: T.C. Sağlık Bakanlığı Temel Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü Beslenme ve Fiziksel Aktiviteler Daire Başkanlığı

Sheffield JS, Hickman A, Tang J ve ark. (2011) Efficacy of an accelerated hepatitis B vaccination program during pregnancy. Obstet Gynecol; 117:1130.

Siega-Riz AM, Viswanathan M, Moos MK ve ark. (2009).A systematic review of outcomes of maternal weight gain according to the Institute of Med- icine recommendations: birthweight, fetal growth, and postpartum weight retention. Am J Obstet Gynecol. ;201:339.e1–14

Stephenson J, Heslehurst N, Hall J ve ark. (2018 May 5).Before the beginning: nutrition and lifestyle in the preconception period and its importance for future health. Lancet.;391(10132):1830-1841. doi: 10.1016/S0140-6736(18)30311-8. Epub 2018 Apr 16. Erratum in: Lancet. 2018 May 5;391(10132):1774. PMID: 29673873; PMCID: PMC6075697.

T.C. Sağlık Bakanlığı. Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü. Gebelik Döneminde Beslenme/https://hsgm.saglik.gov.tr/tr/component/content/article/gebelik-döneminde-beslenme.htmladresinden 14.10.2023 tarihinde erişilmiştir.

Thomas DM, Navarro-Barrientos JE, Rivera ve ark. (2011). Dynamic energy-balance model predicting gestational weight gain. Am J Clin Nutr. 2012 Jan;95(1):115-22. doi: 10.3945/ajcn.111.024307.PMID: 22170365; PMCID: PMC3238455.

Türkiye Beslenme Rehberi TÜBER. (2022).T.C. Sağlık Bakanlığı Yayın No: 1031, Ankara: 2022 . 14.10.2023 tarihinde erişilmiştir.

United States Centers for Disease Control and Prevention. Vaccine safety: Thimerosal FAQs. https://www.cdc.gov/vaccinesafety/concerns/thimerosal/faqs.html (Accessed on October 14, 2023)

Viswanathan M, Urrutia RP, Hudson KN ve ark. (2023).Folic Acid Supplementation to Prevent Neural Tube Defects: Updated Evidence Report and Systematic Review for the US Preventive Services Task Force. JAMA; 330:460.

World Health Organization. (2019). Typhoid vaccines: WHO position paper, March 2018 - Recommendations. Vaccine; 37:214.

GIDA KAYNAKLI HASTALIKLAR

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

GIDA KAYNAKLI HASTALIKLAR

Günümüzde küresel bir tehdit olmaya devam eden gıda kaynaklı hastalıklar gelişmiş ve gelişmekte olan ülkeler için ciddi bir halk sağlığı problemidir. Dünyanın her yerinde ciddi sağlık problemlerine sebebiyet vermesinin yanında ekonomik sorunlara da yol açmaktadır (Todd, 2020). 2015 yılında Dünya Sağlık Örgütü (WHO, 2015) gıda kaynaklı hastalıkların küresel yüküne ilişkin tahminler bildirmiş ve 31 gıda kaynaklı tehlikenin dünya çapında yılda 600 milyon gıda kaynaklı hastalık vakasına ve 420 bin ölüme neden olacağının tahmin edildiğini belirtmişlerdir (Stephen, 2019). Amerika Birleşik Devletleri'nde 31 gıda kaynaklı hastalık etkeni ile kontamine olmuş gıdaların tüketilmesinin her yıl 9.4 milyon hastalığa, 55961 hastaneye kaldırılmaya ve 1351 ölüme neden olduğu tahmin edilmiştir (Scallan, 2011). Gıda kaynaklı hastalıklar, tüm yaş gruplarında görülebilse de ileri yaştakiler, çocuklar, gebe kadınlar ve bağışıklığı düşmüş bireylerde daha çok risk teşkil etmektedir (Şireli, 2023).

Gıda kaynaklı hastalıklar sağlık harcamaları, turizm ve ticarete olumsuz etkisinden dolayı ülke ekonomilerini olumsuz yönde etkiler, sosyoekonomik kalkınmayı engeller. Gıda kaynaklı hastalıkların yıllık ekonomik yükünün tıbbi tedavi maliyetleri üretim kayıpları, erken ölümler ve iş kaybı da dahil olmak üzere 17.6 milyar dolar olduğu tahmin edilmektedir (Bahalou, 2023).

Gıda kaynaklı hastalıklar tüketilen gıdaların patojen bakteri, virüs, parazit, prion ve funguslar tarafından kontamine olmasından veya mikrobiyal toksin içermesinden kaynaklanır.

Gıda Kaynaklı Hastalık Etmeni Bakteriler

Bakteriler gıda kaynaklı hastalıkların yaygın bir nedenidir. En yaygın gıda kaynaklı bakteriyel patojenler şunlardır: *Campylobacter jejuni, Salmonella* spp. *Clostridium perfringens, Escherichia coli* O157:H7, enterohemorajik *E. coli* (EHEC), *Bacillus cereus, Shigella* spp. *Listeria monocytogenes, Staphylococcus aures, Streptecoccus, Vibrio cholerae, Vibrio parahaemolyticus, Yersinia enterocolitica, Brucella* spp. (Carmody, 2022).

Salmonella, Campylobacter ve enterohemorajik *Escherichia coli*, her yıl milyonlarca insanı etkileyen, bazen ciddi ve ölümcül sonuçlar doğuran en yaygın gıda kaynaklı patojen bakterilerden bazılarıdır. Semptomlar genellikle ateş, bulantı, kusma, baş ağrısı, karın ağrısı ve ishal şeklindedir. Salmonelloz salgınlarına neden olan gıdalar arasında yumurta, kümes hayvanları ve diğer hayvansal ürünler yer alır. Gıda kaynaklı *Campylobacter* vakalarına genellikle

çiğ süt, çiğ yada yeterince pişmemiş kümes hayvanları ve içme suları neden olmaktadır. Enterohemorajik *E. coli* (EHEC) pastörize edilmemiş süt, yeterince pişirilmemiş et ve kontaminasyona uğramış sebze, meyve ile ilişkilidir.

Listeria enfeksiyonları gebe kadınlarda düşüklere veya yenidoğan bebeklerin ölümüne neden olabilir. Listeria etkenli hastalıkların görülme sıklığı fazla olmasa da *Listeria*'nın özellikle bebekler, çocuklar ve yaşlılar üzerindeki ciddi etkilerinden dolayı en ciddi gıda kaynaklı enfeksiyonlar arasında sayılmaktadır. *Listeria* pastörize edilmemiş süt, süt ürünleri ve çeşitli tüketime hazır gıdalarda bulunabilir.

Vibrio cholerae kontamine su veya gıda yoluyla insanlara bulaşabilir. Semptomlar arasında karın ağrısı, kusma ve aşırı sulu ishal yer alabilir. Bunlar hızla ciddi dehidratasyona ve muhtemelen ölüme yol açar. Kolera salgınlarında pirinç, sebzeler, yulaf ezmesi ve çeşitli deniz ürünleri suçlanmıştır (WHO, 2023).

Virüsler

Viral enfeksiyonlar gelişmiş ülkelerdeki gıda zehirlenmesi vakalarının belki de üçte birini oluşturmaktadır. ABD'de vakaların %50'sinden fazlası viral etkenlidir. Gıda kaynaklı viral patojenler Norovirüs, Rotavirüs, Enterovirüs, Hepatit A, Hepatit E' dir (Dubois, 2006).

Norovirüs mide bulantısı, patlayıcı kusma, sulu ishal ve karın ağrısı ile karakterize gıda kaynaklı enfeksiyonların yaygın bir nedenidir. Hepatit A virüsü gıda yoluyla da bulaşabilir ve uzun süreli karaciğer hastalığına neden olabilir ve tipik olarak çiğ veya az pişmiş deniz ürünleri veya kontamine çiğ ürünler yoluyla yayılır.

Parazitler

En yaygın gıda kaynaklı parazitler*: Taenia saginata, Taenia solium, Fasciola hepatica, Ascaris lumbricoides, Trichinella spiralis, Trichuris trichiura, Entamoeba histolytica, Giardia lamblia, Toxoplasma*'dır (Murrell, 2013).

Prionlar

Proteinden oluşan bulaşıcı ajanlar olan prionlar nörodejeneratif hastalıkların spesifik formlarıyla ilişkili olmaları bakımından benzersizdir. Sığır süngerimsi ensefalopatisi diğer adıyla deli dana hastalığı sığırlarda görülen bir prion hastalığıdır. Beyin dokusu gibi belirli risk materyali içeren

et ürünlerinin tüketilmesi, prion maddesinin insanlara bulaşma olasılığının en yüksek yoludur. (WHO, 2023)

Dünya nüfusu yaklaşık sekiz milyar ve her yıl 56 milyon insan ölüyor. Her yıl insanların %7.69'u gıda kaynaklı hastalıklarla karşılaşıyor ve dünyada yıllık ölümlerin %7.5'i gıda kaynaklı hastalıklardan kaynaklanıyor. Bu, dünya çapında karayolu trafik kazalarından kaynaklanan yıllık ölümlerin (1.35 milyon) neredeyse %31.1'ine eşdeğerdir (WHO, 2020). Bu tür hastaların çoğunluğu norovirüs ve *Campylobacter*'den etkilenmektedir. *Listeria monocytogenes* en ölümcül olanıdır. Aşırı hava olayları ve iklimle bağlantılı çevresel stres etkenleri su ve toprak güvenliğini bozarak su ve gıda kaynaklı hastalık risklerini arttırmaktadır (WHO, 2023).

Avrupa'da gıda kaynaklı hastalıklar her yıl 23 milyon insanı etkiliyor ve yaklaşık 5000 kişinin ölümüne neden oluyor. Avrupa Birliği'nde *Campylobacter* ile ilişkili gıda kaynaklı hastalıkların sayısı en yüksektir. *Campylobacter*, AB'de en sık bildirilen gastrointestinal hastalığa neden olan bakteridir ve bunu *Salmonella* takip etmektedir (Tablo 1). Hem Amerika Birleşik Devletleri hem de Avrupa Birliği verilerine bakıldığında en yüksek sayıda vaka sayısına neden olan 1 ve 2. zoonoz etkenlerin sırasıyla *Campylobacter* ve *Salmonella* olduğu görülmektedir (Şireli, 2023).

Tablo 1. Avrupa Birliği üye devletlerinde Laboratuvarda doğrulanmış bakteriyel ve parazitik enfeksiyonların vaka, hospitalizasyon ve ölüm sayıları (EFSA J. 2022)

Hastalık	**İnsan vakaları**				
	Doğrulanmış Vakalar (n)	**Hastaneye kaldırılanlar**		**Ölümler**	
		(n)	**%**	**(n)**	**%**
Campylobacteriosis	127.840	10.469	23.2	26	0.03
Salmonellosis	60.050	11.785	38.1	71	0.18
Yersiniosis	6.789	508	32.5	0	-
STEC Enfeksiyonları	6.084	901	42.2	18	0.41
Listeriosis	2.183	923	96.5	196	13.7
Tularaemia	876	112	50.7	2	0.59
Echinococcosis	529	51	42.1	0	-
Q ateşi	460	-	-	4	1.5
Brucellosis	162	36	60.0	0	-
Trichinellosis	77	10	38.5	0	-

STEC: Shiga toksin üreten *Escherichia coli.*

Avustralya'da en fazla vaka *Campylobacter*'den kaynaklanmakta ve onu *Salmonella* izlemektedir. Kore'de *Escherichia coli*'yi norovirüs izlemektedir. Japonya'da da *Campylobacter* ve *Clostridium perfringens* ile ilişkili vakalar rapor edilmiştir (Lee, 2021).

Gıda kaynaklı hastalıkların yaygın semptomları ishal (kanlı ishal dahil), bulantı, kusma ve karın kramplarıdır. Etkilenen bireyler sıklıkla hastalıklarına yedikleri son şeyin neden olduğunu varsaysa da, durum genellikle böyle değildir. Semptomlar genellikle kontamine bir gıdanın tüketilmesinden 12-72 saat sonra başlar. Buna "kuluçka dönemi" (İnkübasyon**)** denir. Yaygın gıda kaynaklı patojenlerin kuluçka dönemleri aşağıda Tablo 2'de listelenmiştir (CDC, 2021).

Tablo 2. Yaygın gıda kaynaklı patojenlerin kuluçka (İnkübasyon) dönemleri

Patojen	**İnkübasyon zamanı**
Norovirus	12-48 saat
Salmonella	21-72 saat
Clostridium perfringens	6-24 saat
Campylobacter	2-5 saat
Staphylococcus aureus	0.5-8 saat
E. coli	3-4 gün
Listeria monocytogenes	1-4 hafta
Vibrio	24 saat içinde

Bazı gıdaların gıda kaynaklı hastalıklara sebebiyet verme ihtimali daha fazladır. Hayvan kaynaklı çiğ gıdaların kontaminasyon riski daha fazladır. Özellikle çiğ veya az pişmiş kırmızı et ve kanatlı eti, çiğ veya az pişmiş yumurta, çiğ süt ile çiğ kabuklu deniz ürünleri bu anlamda en riskli gıda çeşitleridir. Avrupa Birliği üye devletlerinde 2021 yılında en yüksek sayıda vakaya neden olan patojen/gıda çifti Tablo 3'de verilmiştir. Yeterli miktarda güvenli gıdaya erişimin sağlanabilmesi için gıda üretim zinciri boyunca kontaminasyonun önlenmesi ve kontrol önlemlerinin gerekli aşamalarda alınması gıda kaynaklı hastalıkların azaltılması konusunda oldukça önemlidir (Şireli, 2023).

Tablo 3. Avrupa Birliği üye devletlerinde 2021 yılında en yüksek sayıda vakaya neden olan patojen/gıda çifti (EFSA J. 2022)

Sıra	Etken	Gıda	Vaka sayısı (2021)	Vaka tespit edilen ülkeler (vaka sayısı:n)
1	*Salmonella*	Sebze, meyve	1103	Finlandiya (797), Almanya (82), Belçika (55), İsveç (53), Danimarka (41), Hollanda (37), İspanya (24), Avusturya (11), Lüksemburg (3)
2	*Norovirus*	Karışık gıdalar	487	Fransa (227), Portekiz (68), Italya (62), Finlandiya (49), İsveç (44), İspanya (31), Belçika (6)
3	*Salmonella*	Karışık gıdalar	486	Slovakya (187), Spain (134), Danimarka (52), İtalya (37), Finlandiya (25), Almanya (19), Malta (19), Polonya (9), Belçika (4)
4	*Salmonella*	Yumurta ve yumurta ürünleri	403	Fransa (228), Polonya (60), İspanya (59), Danimarka (26), İsveç (14), Macaristan (9), Slovakya (5), Litvanya (2)
5	*Norovirus*	Sebze, meyveler	263	Fransa (118), Almanya (98), Polonya (47)
6	*Salmonella*	Domuz eti ve ürünleri	236	Fransa (104), İtalya (67), Almanya (65)
7	*Salmonella*	Fırın ürünleri	178	Polonya (119), Çek Cumhuriyeti (29), İspanya (14), Slovakya (14), Malta (4), Romanya (4), İtalya (3)
8	*Staphylococcus aureus* toksin	Karışık gıdalar	166	Portekiz (93), Romanya (44), İspanya (15), Danimarka (11), İtalya (3)
9	Clostridium perfringens toksinleri	Karışık gıdalar	161	İtalya (69), Fransa (39), Portekiz (20), Almanya (15), Finlandiya (12), Danimarka (6)
10	Norovirus	Karışık gıdalar	147	Fransa (53), İtalya (49), İsveç (37), İspanya (8)

SONUÇ

Gıdalardaki toksinlere ve/veya patojenlere maruz kalınmasından kaynaklanan gıda kaynaklı hastalıklar, halk sağlığında ciddi tehdit oluşturmaktadır (Sadanandan, 2023). Gıda güvenliğinin özellikle nüfusun yoğun olduğu ülkelerde önemli bir halk sağlığı sorunu olduğu göz önüne alındığında, gıda işleme, hazırlama, depolama ve dağıtıma ilişkin belirlenmiş

standartlar vardır. Ancak bunların uygulanması ülkeden ülkeye farklılık göstermektedir.

Gıda mevzuatının yanı sıra risk kavramı ve risk değerlendirmeleri bilimsel bir alan olarak gıda güvenliğinin ve düzenlenmesinin ilerlemesine katkı sağlamaktadır. Risk değerlendirmesi, bireyleri, toplulukları, varlıkları ve/veya çevreyi olumsuz etkileyebilecek potansiyel olayları belirlemek ve analiz etmektir.

Gıda kaynaklı hastalıklar genellikle gıdanın yanlış işlenmesi, hazırlanması veya saklanmasından kaynaklanır. Yiyecek hazırlama öncesinde, sırasında ve sonrasında iyi hijyen uygulamaları hastalığa yakalanma olasılığını azaltabilir. Halk sağlığında düzenli el yıkamanın gıda kaynaklı hastalıkların yayılmasına karşı en etkili savunmalardan biri olduğu konusunda fikir birliği vardır. Gıdanın gıda kaynaklı hastalıklara yol açmayacağından emin olmak için gıdanın izlenmesi eylemi gıda güvenliği olarak bilinir.

Yaşamı sürdürmenin ve sağlığı geliştirmenin anahtarı yeterli miktarda güvenli ve besleyici gıdaya erişimdir. Gıda güvenliğinin sağlanmasına yardımcı olmak için hükümetler, üreticiler ve tüketiciler arasında iyi bir işbirliğine ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

Bahalou Horeh, M., Elbakidze, L., & Sant'Anna, A. (2023). Foodborne illnesses and product liability in the U.S. Agricultural and Resource Economics Review, 52(1), 1-42.

Carmody CD, Mueller RC, Grodner BM, Chlumsky O, Wilking JN, McCalla SG (2022). "Chickensplash! Exploring the health concerns of washing raw chicken". Physics of Fluids. 34 (3): 031910.

Centers for Disease Control and Prevention (2021). CDC’s A-Z Index for Foodborne Illness. (Erişim tarihi 30 eylül 2023). https://www.cdc.gov/foodsafety/diseases/index.html.

Dubois E, Hennechart C, Deboosère N, Merle G, Legeay O, Burger C, et al. (2006). "Intra-laboratory validation of a concentration method adapted for the enumeration of infectious F-specific RNA coliphage, enterovirus, and hepatitis A virus from inoculated leaves of salad vegetables". International Journal of Food Microbiology. 108 (2): 164–17.

EFSA and ECDC (European Food Safety Authority and European Centre for Disease Prevention and Control). (2022). The European Union One Health 2021 Zoonoses Report. EFSA Journal, 20(12):7666.

European Food Safety Authority; European Centre for Disease Prevention and Control. (2022) The European Union One Health 2021 Zoonoses Report. *EFSA J. 20*, e07666.

Lee H, Yoon Y. (2021). Etiological Agents Implicated in Foodborne Illness World Wide. Food Sci Anim Resour. Jan;41(1):1-7.

Murrell KD (2013). "Zoonotic foodborne parasites and their surveillance". Revue Scientifique et Technique. 32 (2): 559–569.

Sadanandan B., Divyashri G., & Ashrit, P. (2023). Foodborne Illness: Causes and Preventive Measures. In Food Microbial and Molecular Biology (pp. 131-152). Apple Academic Press.

Scallan E., Hoekstra R.M., Angulo F.J., Tauxe R.V., Widdowson, M.-A., Roy S.L., Jones J.L., Griffin P.M. (2011) Foodborne illness acquired in the United States Major pathogens. Emerg. Infect. Dis. 17, 7.

Stephen P. Oliver.Foodborne Pathogens and Disease Special Issue on the National and International PulseNet Network.Foodborne Pathogens and Disease.Jul 2019.439-440.

Şireli U.T., Cengiz G. (2023). Gıda Kaynaklı Mikrobiyal Hastalıkların 2019 Verilerine Genel Bakış: Geleneksel Derleme. Turkiye Klinikleri J Vet Sci, 14(1):28-38.

Todd E. Food-Borne Disease Prevention and Risk Assessment (2020). International Journal of Environmental Research and Public Health.*; 17(*14):5129.

World Health Organization. foodborne disease burden epidemiology reference group 2007-2015. WHO estimates of the global burden of foodborne diseases. 2015 [Erişim tarihi 21 ağustos 2023]. http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/199350/1/9789241565165_eng.pdf

World Health Organization (WHO) [Erişim tarihi 21 haziran 2023;]; Global health observatory data repository-Road traffic deaths data by country. 2020 https://www.who.int/gho/road_safety/mortality/traffic_deaths_number/en/

World Health Organization (WHO) [Erişim tarihi 30 eylül 2023;]; World health statistics 2023: monitoring health for the SDGs, Sustainable Development Goals. https://www.who.int/publications/i/item/9789240074323

BİYOREMEDİASYON VE MİKROORGANİZMALAR

Betül CEYHUNİ

- Kurum Bilgisi: Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji ABD Ankara/TÜRKİYE
- ORCID: 0009-0000-1527-3464
- Mail: bceyhuni@ankara.edu.tr

Duygu ÖCAL

- Kurum Bilgisi: Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji ABD Ankara/TÜRKİYE
- ORCID: 0000-0001-9929-267X
- Mail: docal@ankara.edu.tr

1. Biyoremediasyon

Biyoremediasyon, ‘’bio‘’ ve ‘’remediate‘’ kelimelerinin birleşmesinden oluşur. ‘’Bio’’ canlı anlamına gelmekte, ‘’remediate’’ bir sorunu çözmek veya ortam ve işleri orijinal durumuna getirmek anlamına gelmektedir. Biyoremediasyon dilimizde biyolojik iyileşme olarak da geçmektedir. Herhangi bir ortamdaki toksik-zehirli maddelerin, kontaminantların ve diğer birçok kirleticilerin özellikle bakteri, mantar, alg gibi canlı mikroorganizmaların yardımı ile uzaklaştırılması yani toksinlerden arındırılması işlemine biyoremidasyon denir. Kirli-kontamine ortamlardan zehirli atıkları uzaklaştırmak için kullanılan etkili bir temizleme tekniğidir ve biyoteknolojinin de bir dalıdır. Özellikle petrol ürünleri, sızıntı suları, ağır metallerle kirlenmiş ortamların temizlenmesinde sıklıkla kullanılmaktadır. Ayrıca, çevre kirliliğinin her alandaki kontrolü için sürdürülebilir bir yöntemdir (Bala ve ark., 2022).

Biyoremediasyon kavramı çok yeni bir kavram değildir, MÖ 600'lü yıllardan bu yana kullanıldığı bilinmektedir. Biyoremediasyonun başlangıcının, eski Romalıların atık suları arıtmak için mikroorganizmaları kullanmasıyla ilgili olduğuna inanılmaktadır (King, Sheldon & Long, 2023). Biyoremediasyon uygulama sürecinde, 1960'larda George M. Robinson önemli bir rol almıştır. Petrol mühendisi yardımcısı olarak görev yaptığı zamanlarda, boş zamanını petrol sahasının kirli kavanozları ve terk edilmiş petrol karterleri ile deneyler yaparak geçirmiştir. Daha sonra 1968'de bir petrol sızıntısının ilk büyük ölçekli mikrobiyal temizliğini organize etmiştir. Ardından atıkların, kanalizasyonların, sızıntı alanlarının temizliğinde de biyoremediasyonu kullanmıştır (Rahman & Tabassum, 2021).

2. Biyoremediasyon Çalışma Prensibi

Biyoremediasyonda temel mekanizma; su veya toprakta bulunan mikroorganizmaların etkinliklerinden faydalanarak kirletici/kontaminantların biyolojik olarak parçalanması, toksikliğinin giderilmesine veya azaltılmasına dayanmaktadır (Watanabe, 2001). Biyobozunma (biyolojik parçalanma), biyoremediasyonun bir parçasıdır. Cisimlerin (doğal maddeler ve insan yapımı ürünler dahil) doğal süreçlerle (bakteriler, mantarlar veya diğer biyolojik yollarla) çok yavaş bir şekilde çok küçük parçalara ayrışması veya "parçalanması" durumudur. Biyobozunma zararlı organik kirleticilerin, insanlar, bitkiler, hayvanlar ve su yaşamı tarafından kullanımı için doğal bir şekilde, karbondioksit su gibi inorganik bileşiklere dönüştürme işlemidir

(Priyadarshanee & Das, 2021).

3. Biyoremediasyon Türleri

Biyoremediasyon başta in-situ (yerinde) ve ex-situ (yerinde yapılmayan) olmak üzere ikiye ayrılır.

3.1. İn situ (Yerinde) Biyoremediasyon

Bu yöntemlerde, kirli maddeler oluştukları yerde temizlenir. Temizlemek için toprağı, suyu kazmaya veya kaldırmaya gerek yoktur. Tek seferde büyük miktarda toprak arındırılabilir. Genel olarak daha ucuzdur. Yerinde biyoremediasyon yaklaşımları, klor, boyalar, toksik metaller ve hidrokarbonla kirlenmiş alanları etkili bir şekilde temizlemektedir (Tekere ve ark., 2019). Yerinde biyoremediasyon kendi içinde içsel (intrinsik) ve tasarlanmış olmak üzere iki farklı uygulama olarak ayrılabilir.

3.1.1.İçsel Yerinde Biyoremediasyon

İçsel biyoremediasyon, doğal olarak oluşan mikrobiyal popülasyonun doğuştan gelen yetenekleri aracılığıyla kirleticileri zararsız formlara dönüştürülmesi işlemidir. Bu yöntemin amacı, zaten var olan bir mikrobiyal popülasyonu uyarmaktır ve daha az maliyetlidir (Sharma, 2019). Yerinde biyoremediasyon kullanılarak kirleticilerin konsantrasyonu 3 yıl içinde 40 ppm'den 5 ppm'ye (izin verilen aralık dahilinde) kadar düşürülmüştür.

3.1.2.Tasarlanmış Yerinde Biyoremediasyon

Tasarlanmış biyoremediasyonda belirli bir mikroorganizma türü dışarıdan kirli alana getirilir. Fizikokimyasal koşullar güçlendirilerek mikroorganizmaların büyümesi teşvik edilir (Azubuike ve ark., 2016). Biyohavalandırma, biyostimülasyon (biyocanlandırma), biyolojik büyütme, biyolojik püskürtme, doğal zayıflama ve vakumlu havalandırma (bioslurping) bu yöntemin türleridir.

3.1.2.1. Biyohavalandırma

Biyohavalandırma, bölgeye oksijen verilerek kontrollü hava akışının sağlandığı bir tekniktir. Biyoremediasyon işlemine, biyohavalandırma işlemi sırasında besin ve nem ilavesiyle yardımcı olunur. Bu yöntem, mikroorganizmaların biyobozunma kabiliyetini artırmakta, çökeltme yoluyla ağır metal kirleticilerin dekontaminasyonunu ve o bölgedeki mikroorganizma popülasyonunun uyarılmasını sağlamaktadır (Sales da Silva ve ark., 2020).

3.1.2.2. Vakumlu Havalandırma (Bioslurping)

Vakum destekli pompalama, biyohavalandırma ve toprak buharı ekstraksiyonu (soil vapour extraction-SVE) ile birlikte doğrudan oksijen kaynağı ile kirleticilerin biyobozunmasını uyarır. Yanıcı ve orta derecede yanıcı organik maddelerle kirlenmiş toprakları iyileştirmek için bu yöntemden faydalanılır (Anekwe & Isa, 2021).

3.1.2.3. Biyolojik Püskürtme

Mikrobiyolojik aktiviteyi indüklemek için yerin altına mikroorganizmaların çalışması için hem oksijen hem de ihtiyaç duyduğu besinler verilir. Bu yöntem; yanıcı organik kimyasalların kimyasalla doymamış bir bölgeye doğru hareketini teşvik etmek için doymuş bir bölgeye hava enjekte etmeyi amaçlar (Adams ve ark., 2015). Su kaynaklarından dizel ve gaz yağını çıkarmak için biyolojik püskürtmeyi kullanmak yaygın bir uygulamadır.

3.1.2.4. Biyolojik Büyütme (Bioaugmentasyon)

Biyolojik büyütmede, belirli toprak ve yeraltı suyu kirleticilerini biyolojik olarak parçalamak amacıyla; hedeflenen kirleticileri yerli mikroorganizmalardan daha hızlı bir oranda parçalama yeteneğine sahip mikroorganizmaların kültürü yapılır ve yeraltına inoküle edilir. Bu yöntem klorlu kirleticiler ve petrol hidrokarbonları için kullanılabilmektedir (Adams ve ark., 2015).

3.1.2.5. Doğal Zayıflama

Doğal zayıflama, kirleticilerin insan müdahalesi olmadan kütlesinin, toksisitesinin, hareketliliğinin veya hacminin azaltılmasına yol açan süreçleri kapsamaktadır.

3.2. Ex situ (Yerinde yapılmayan) Biyoremediasyon

Atıkların olduğu yerden uzaklaştırılarak yapılmasına dayanmaktadır ve in situ yönteme göre daha hızlıdır. Atıklar mikrobiyal bozunmayı kolaylaştıracak bir yerde toplanır. Katı faz sistemi ve bulamaç faz sistemi olmak üzere iki sınıfa ayrılır.

3.2.a. Katı Faz

Katı faz sisteminde biyokütle, arazi tarımı ve biyofiltre yöntemleri kullanılır. Bulamaç faz sisteminde biyoreaktörler kullanılır.

3.2.a.1. Biyokütle

Biyokütle yöntemi; yer üstünde birikmiş kirli toprakta mikrobiyal metabolik aktiviteleri arttırmak için havalandırma ve besin takviyesi kullanılarak biyokütle yığınları oluşturalarak uygulanır. Ex situ biyolojik bozunma söz konusu olduğunda, bu yöntem, maliyet etkinliği, pH ve besin kontrolü gibi kullanışlı özellikleri nedeniyle giderek daha popüler hale gelmektedir. Bu yöntem; kirli soğuk ortamları temizlemek ve düşük moleküler ağırlıklı uçucu kirleticileri arıtmak için iyi bir seçenektir (Bala ve ark., 2022).

Biyokütle uygulamasında, kirletici madde kütlesi ile aynı zamanda mikrobiyal aktivite ve biyobozunma oranı da arttırılarak iyileştirme süresinin kısalması sağlanmaktadır. Aynı anda hava ve ısı sağlamak için biyokütle sistemine sıcak hava verildiğinde, biyoremediasyon iyileştirilir. Saman, talaş veya talaş gibi hacim artırıcı maddelerin eklenmesi biyokütlenin iyileştirme sürecine yardımcı olur. Biyokütlelerdeki kirli yığın içeren toprağın hava beslemesini yenilemek için arazi tarımı, biyolojik serpme ve biyolojik havalandırma gibi ex situ biyoremediasyon teknikleri beraberinde uygulanabilir (Arora ve ark., 2022).

Antartika kıtasında dizelle kirlenmiş toprağın arıtılması için biyokütle sistemi kullanılmıştır ve toplam petrol hidrokarbonunun %93'ü bir yıl içinde uzaklaştırılmıştır (Jaain & Patel, 2019).

3.2.a.2. Arazi Tarımı

Arazi tarımı, düşük maliyetleri ve az ekipman gerektirmesi nedeniyle en önemli ve basit bir biyoremediasyon yöntemidir (14). Ex situ biyoremediasyonda kullanılan en yaygın yöntemdir. İşlemin yerine göre yerinde biyoremediasyon sınıfına da girebilir. Kirlenmiş toprakları düzenli olarak kaldırmak ve işlemek, arazi tarımında yaygın bir uygulamadır ve arıtmanın yeri, biyoremediasyonun tipini belirler. Doğal mikroorganizmaların kirleticileri aerobik olarak parçalamasına izin vermek için çıkarılan kirlenmiş topraklar, genellikle üzerinde kalıcı bir substrat tabakası üzerine yerleştirilir (Patel ve ark., 2022).

3.2.a.3. Biyofiltre

Biyofiltreler hava arıtma teknikleridir. En eski biyoremediasyon tekniklerinden biridir. Biyofiltre işleminde kirleticiler, kirleticilerin bozulmasına neden olan mikropları içeren bir ortam yatağından geçirilir. Yatak ortamının hazırlanması için çeşitli malzemeler (ağaç kabuğu,

gübrelenmiş bahçe atıkları, kaba toprak, çakıl, turba veya plastik şekiller) kullanılır. Damlatma filtresi, biyofiltrenin karakteristik bir örneğidir, atık su veya sıvı atıkların temizlenmesinde yaygın olarak kullanılır (Dwivedi & Dwivedi, 2022).

3.2.b. Bulamaç Faz

Bulamaç faz sisteminde biyoreaktörler kullanılır**.**

3.2.b.1. Biyoreaktör

Biyoreaktörler biyolojik veya biyokimyasal işlemlerin, kontrollü ortamlarda ve belirli koşullarda (pH, sıcaklık, basınç, besin ve atık ortamı vb.) daha kısa sürede gerçekleştirilmesini sağlayan cihazlardır. Bir dizi biyolojik reaksiyonun ardından, biyoreaktörler ham maddeleri belirli ürünlere dönüştürür. Biyoremediasyon, büyüme için ideal koşulları sağlayan bir biyoreaktörde gelişir (Gomes ve ark., 2013).

4. Biyoremediasyonda Kullanılan Mikroorganizmalar

Biyoremediasyon uygulama prosesinin düzgün bir şekilde sağlanması açısından, ortamda doğal olarak var olan mikroorganizmaların desteklenmesi önemlidir. Kirleticilerin biyodegradasyonunu sağlamak için tanımlanmış, izole edilmiş ve aktiviteleri optimize edilmiş organizmalar kullanılabilir. Kirleticilerin biyodegradasyonunu sağlayan bazı mikroorganizmaların bu aktivitileri optimize edilmiştir.

Örneğin; *Geobacter metallireducens* adlı bakteri radyoaktif bir atık olan uranyumu uzaklaştırabilmektedir. Bu özelliği nedeni ile madencilik alanlarındaki drenaj sularında ve kirlenmiş yeraltı sularında kullanılır. Ayrıca radyasyona en dirençli bakteri olarak bilinen *Deinococcus radiodurans* ağır metal, solvent, radyoaktif atıklarla kirlenmiş su ve toprağın temizlenmesinde görev almak için geliştirilmektedir. Çeşitli yöntemler ile genetiği değiştirilmiş *D. radiodurans* tolüeni parçalamada ve civanın toksik etkisinin giderilmesinde kullanılmaktadır (Manobala ve ark., 2019).

Biyoremediasyon uygulamasında bakteriler haricinde algler, funguslar ve bitkiler de kullanılmaktadır (Enerjiofi, 2021).

Bazı mikroorganizmalar yapısı ve biyolojik sistemleri nedeniyle -196 °F gibi çok düşük sıcaklık değerlerinde ya da 1200 °F kadar yüksek sıcaklık değerlerinde büyüyebilir. Bu sıcaklık değişimleri kullanma durumuna göre

avantaj ya da dezavantaj olabilir. Biyoremediasyon süreçlerinde mikroorganizmaları kullanırken sıcaklığa da dikkat etmek gereklidir (Hussain ve ark., 2022).

4.1. Funguslar

Funguslar ekstrem koşullarda yaşayıp yayılabilmekte ve aynı zamanda ekosistem dengesinin korunmasına da yardımcı olmaktadır ve çok çeşitli biyoaktif bileşik üretebilmektedir.

Funguslar biyoremediasyon sürecinde, daha çok enzimlerinin aktiviteleri ile gündeme gelmektedir. Fungusların donanımlı bir enzimatik sisteme sahip olmaları onlara çok çeşitli avantajlar sağlar, örneğin daha iyi gelişme kabiliyeti elde edebilirler. Funguslar genellikle dış çevrelerine daha yüksek oranlarda farklı enzimler üretip ve salgılayarak makromoleküllerin ekstrasellüler bozunmalarını sağlamaktadır. Lakkazlar ve peroksidazlar gibi fenol oksidaz enzim sistemlerine sahiptir. Çoğu fungus substrat özgüllüğüne sahip değildir, çeşitli substratları absorbe ve metabolize ederek küçük moleküllere ayrıştırılabilirler. Enzimler haricinde hifsel gelişimi de onlara dayanıklılık sağlamaktadır. Toprakta bulunan toksinleri besin zincirine girmeden önce miseliyal yapılarını kullanarak tahrip eder ve etkisiz hale getirirler. Funguslar çeşitli özellikleri nedeniyle kirli toprakların biyoremediasyonunda bakterilere göre daha dayanıklıdırlar. Bu özellikler biyokütle, hifsel yapıları ve daha uzun yaşam döngüsüne sahip olmaları, genetik olarak düzenlenebilmelidir. *Aspergillus* spp., *Myceliophthora thermophila, Fusarium* spp., *Penicillium* spp., *Candida* spp., *Rhizopus spp., Mucor* spp., *Geotrichum candidum, Saccharomyces cerevisiae, Hortaea acidophila, Acidomyces acidophilum, Phanerochaete chrysosporium, Coriolus versicolor, Trametes versicolor, Agaricus bisporus, Laetiporus sulphureus, Daedalea dickinsii, Gloeophyllum trabeum, Fomitopsis pinicola, Trichoderma viride* örnek verilebilir (Vural ve ark., 2018; Vaksmaa ve ark., 2023).

4.2. Aerobik ve Anaerobik Mikroorganizmalar

Çeşitli mikroorganizmalar, aerobik koşullar altında farklı çevresel kirletici türlerini biyoremediasyon yeteneğine sahiptir. Aerobik biyoremediasyon sürecinde, oksijen, mikroorganizmaların büyümesi için sınırlayıcı faktördür. Çeşitli karmaşık organik bileşikleri parçalayabilen aerobik bakterilere örnek olarak *Pseudomonas* spp., *Bacillus* spp., *Sphingomonas* spp., *Flavobacterium* spp., *Rhodococcus* spp., *Nocardia* spp. *ve Mycobacterium* spp. verilebilir. Pestisitler, alkan hidrokarbonlar ve

poliaromatik bileşiklerin bu mikroorganizmalar tarafından parçalandığı gösterilmiştir. Bu mikroorganizmaların birçoğu, bu kirletici maddeleri bir karbon ve enerji kaynağı olarak kullanmaktadır (Giri ve ark., 2021).

Oksijen yokluğunda anaerobik solunum ve fermentasyon ile gerçekleşmektedir. Anaerobik koşullar altında biyoremediasyon işleminde *Pseudomonas* spp., *Aeromonas* spp. türleri gibi sülfat indirgeyen çeşitli bakteriler kullanılmıştır. Yapılan araştırmalarda farklı çevresel koşullar altında azo boyalarının (yapısında N=N barındıran sentetik boya, tekstil ürünlerinde, kırtasiye, oyuncak, aksesuar ürünlerinde, kalıcı dövme gibi birçok şeyde kullanılan sağlığa zararlı kanserojen maddelerdir) mikrobiyal renk değişikliği bildirilmiştir (Garg &Tripathi, 2017).

Biyoremediasyon çok farklı kirleticilere etki etmektedir. Örneğin; ambalaj malzemeleri, plastik atıklar, tekstil ürünleri, boya atıkları, petrol atıkları, ağır metaller, radyoaktif maddeler, azo boyaları, hidrokarbonlar, klorobenzen, toluen ve türevleri, yakıtlar (benzin, dizel), fenol, ahşap türleri, deri atıkları vb. birçok şeye etki etmektedir. Farklı organik ve inorganik ürünlerin biyoremediasyonunda farklı mikroorganizmalar kullanılmaktadır. Organik ve inorganik ürünler ve etki eden mikroorganizma:

- Klorobenzende *Pseudomonas putida* (Kunze ve ark., 2009)
- Aromatik hidrokarbonlarda *Acinetobacter* spp., *Microbacterium* spp., *Pseudomonas* spp. *Ralstonia* spp. (Basu ve ark.,2018)
- Fenolde *P. aeruginosa, Alcaligenes odorans, Corynebacterium propinquum, Bacillus subtilis* (Gaur ve ark.,2018)
- Azo boyası atığında *Acinetobacter baumannii, Exiguobacterium indicum ve B. cereus* (Raquel ve ark.,2013)
- Ham petrolde *Aspergillus niger, Candida krusei, C. glabrata ve S. cerevisiae* (Krab Hüsken, 2002)
- Ağır metaller, nikel ve kurşunda *S. cerevisiae, Cunninghamella elegans* (Duc ve ark., 2021)
- Kobalt, krom, bakırda *Lysinibacillus sphaericus, P. putida* (Kharangate Lad & D'Souza, 2021)

5. Biyoremediasyonu Etkileyen Faktörler

Kirli alanın birçok özelliği biyoremediasyon sürecini etkilemektedir. Toprağın doğal özellikleri ve kirleticinin konsantrasyonu başarılı bir

biyoremediasyon için en önemli faktörlerdendir. Biyobozunmaya dayanıklı, kontaminasyon oranı yüksek olan alanlar biyoremediasyon yöntemi ile arıtıma uygun değildir. Kirleticinin durumu, diğer maddelere sorpsiyonu, taşınımı ve biyolojik parçalanması, topraktaki biyolojik aktivite sürecini etkilemektedir. Bu etkiler; toprağın iyon değiştirme kapasitesini etkilemekte dolayısıyla toprak pH'ını değiştirebilmektedir. Ayrıca toprakta bulunan besin, tuz, ağır metal, mineral ve organik madde içeriğini de etkileyebilmektedir.

Enzimler, bu metabolik süreçlerin her aşamasında reaksiyonları hızlandırarak kritik bir rol oynamaktadır. Biyoremediasyonun başarılı olabilmesi için de kirleticiler üzerinde enzimatik etki olmalıdır. Bu enzimlere oksidoredüktazlar, liyazlar, transferazlar ve hidrolazlar örnek verilebilir. Spesifik ve spesifik olmayan substrat afiniteleri, birçok enzimin çok çeşitli substratları parçalamasına izin vermektedir. Örneğin, lakkaz (LAC), lignin peroksidaz (Lip) ve manganez dekarboksilaz (MDA) enzimleri, beyaz çürüklük mantarı *Phanerochaete chrysosporium* tarafından lignoselülozik bileşiklerin metabolizmasında rol almaktadır (Narayanan ve ark., 2023).

Biyoremediasyon sürecini etkileyen fiziksel, kimyasal, biyolojik, toprak tipi, karbon ve nitrojen kaynağı, nem içeriği, oksijen, pH, metal iyonları mikroorganizma tipi ve gibi birkaç faktör vardır (Boopathy, 2000). Bu faktörleri ayrıntılı incelemek gerekirsek;

Oksijen: Topraktaki aerobik biyoremediasyon için yeterli miktarda oksijen ve su gerekmektedir. Doygun topraklarda genellikle oksijen oranları çok yeterli olmamaktadır, bu nedenle aerobik biyoremediasyon kullanımı sınırlıdır. Bu durumda oksijen gerektirmeyen organizmalar kullanılarak biyobozunma oranları iyileştirilebilir (Kebede ve ark., 2021).

Nem: Mikroorganizmalar büyüme hedeflerine ulaşmak için yeterli miktarda suya ihtiyaç duyarlar. Topraktaki aerobik biyoremediasyon için yeterli ve dengeli miktarda oksijen ve su olması gereklidir. Toprak çok ıslak olduğunda, biyolojik bozunma maddeleri de işe yaramayabilir (Kebede ve ark., 2021).

Besinler: Besinler, mikrobiyal büyüme ve üremenin yanı sıra biyolojik bozunma oranını ve etkinliğini de etkilemektedir. Bakteriyel C:N:P oranının optimize edilmesi ile biyolojik bozunma verimliliği artırılabilir. Karbon, fosfor ve nitrojen, mikroorganizmaların hayatta kalmak için ihtiyaç duyduğu besinlerden sadece birkaçıdır. Besin maddelerinin eklenmesi, mikroorganizmaların metabolik aktivitesini ve dolayısıyla biyolojik bozunma oranını artırabilir. Biyolojik bozunma, besin varlığı ile sınırlıdır (Mupambwa

& Mnkeni, 2018).

Sıcaklık: Mikroorganizmaların hayatta kalmasını ve mikrobiyal fizyolojik özelliklerini etkileyen en önemli fiziksel faktör sıcaklıktır. Kuzey Kutbu gibi soğuk iklimlerde, doğal petrolün bozulması yavaştır ve dökülen petrolü temizlemek için mikroplar üzerinde daha fazla baskı oluşturulmaktadır. Sıcaklık, bozunmaya katılan enzimleri ve biyobozunmayı etkilemektedir. Sıcaklık böylece biyoremediasyonu hızlandırmakta veya yavaşlatmaktadır (Wang ve ark., 2022).

ph: Bir bileşiğin asitliği ve bazlığı, mikrobiyal metabolizma sürecini etkilemektedir. Küçük pH değişimlerinin bile metabolik süreçler üzerinde önemli bir etkisi vardır (Kebede ve ark., 2021).

Site karakterizasyonu ve seçimi: Bir biyoremediasyon sürecini önermeden önce, kontaminasyonun boyutunu karakterize etmek için yeterli bir araştırma çalışmasının yürütülmesi gerekmektedir. Yer seçimi prosedürleri; kirlenmenin yatay ve dikey kapsamının belirlenmesini, parametrelerin ve numune alma yerlerinin tanımlanmasını, numune alma ve analiz yöntemlerinin tanımlanmasını içermektedir (Sangwan & Dukare, 2018).

Metal iyonları: Metaller bakteri ve mantarlar için gereklidir, ancak aşırı miktarda olamaları hücre metabolizmasını engellemektedir. Bozunma oranları, hem doğrudan hem de dolaylı olarak metal bileşiklerinden etkilenmektedir (Padhan ve ark., 2021).

Mikroorganizmalar: Bazı toksik bileşiklerin yüksek konsantrasyonları mikroorganizmalara zarar verebilir ve dekontaminasyon sürecini yavaşlatabilmektedir. Toksisite; toksik maddenin türüne, konsantrasyon oranına ve maruz kalan mikroorganizma türlerine göre değişmektedir (Boopathy, 2000).

6. Avantaj ve Dezavantajları

Kirleticilerin hem insanlara hem de diğer canlılara verdiği zararlar nedeniyle çevre kirliliği ciddi bir halk sağlığı sorunudur. Kirleticilerin kimyasal ve fiziksel iyileştirme yöntemleriyle tamamen ortadan kaldırılması maliyetlidir (Sharma ve ark., 2021). Her iki yaklaşım da çevredeki insanlar ve diğer canlılar üzerinde zararlı bir etkiye, artan kirliliğe ve saha bozulmasına neden olabilmektedir. Sonuç olarak, kimyasal ve fiziksel yöntemler kullanılan birçok iyileştirme tekniği eko-sürdürülebilir olarak görülmemektedir. Bu

tekniklerin aksine, biyoremediasyon, biyolojik süreçlere (çeşitli canlı organizma türlerinin aracılık ettiği) dayanarak çeşitli kalıcı kirleticileri uzaklaştırmak için önerilen bir çözümdür. Bununla birlikte, tüm biyoremediasyon tekniklerinin kendi avantajları ve dezavantajları bulunmaktadır (Sharma, 2020; Dar & Naseer, 2022):

Avantajları

- Biyoremediasyon ekolojik olarak güvenli doğal bir işlemdir.
- Diğer fiziko-kimyasal yöntemlerden daha ucuzdur.
- Kirli sahada direkt arıtma yapılabilmektedir.
- Arıtmanın yapıldığı sahada bozulma minimum düzeydedir.
- Uzun vadede temizlik sağlamaktadır, kirletici unsurların kalıcı olarak ortadan kaldırılmasını sağlamaktadır.
- Sudan, topraktan ve tortudan kimyasalları çıkarmak için mikrobiyolojik olarak doğal yetenekler kullanılmaktadır.
- Kontaminantların bir besin kaynağı olarak mevcut olması durumunda var olan mikroorganizmalar aramaktadırlar. Kontaminantlar azaldığında popülasyon kendiliğinden azalmaktadır.
- Biyolojik parçalanmadan çıkan atıklar genellikle karbondioksit, su, yağ asitleri gibi zararsız bileşiklerdir. Orijinal kirleticiden daha toksik bir ürün oluşturma olasılığı çok azdır.
- Arıtma işleminin sahada yapılması ile kirli/kontaminant materyalin temizlenmek üzere başka bir yere nakledilmesi sırasında oluşabilecek çevre kontaminasyonu önlenir.

Dezavantajları

- Doğru yöntemin seçilebilmesi için saha araştırmalarının geniş kapsamlı yürütülmesi gerekmektedir.
- Süre olarak bakıldığında; sahanın kazılması ve atık maddelerin atılmasından çok daha uzun süreye ihtiyaç duyan bir teknolojidir.
- Her organik ve inorganik kirletici iyileştirilemez.
- Uçucu organik kirleticilerin yerinde kontrolü zor olabilir.
- Yüksek geçirgenliğe sahip toprak gereklidir.
- İşlem sırasında oluşabilecek bazı toksik yan ürünlerin oluşumuna karşı tedbir almak gerekebilmektedir.

KAYNAKLAR

Adams GO, Fufeyin PT, Okoro SE, Ehinomen I. (2015). Bioremediation, biostimulation and bioaugmention: a review. International Journal of Environmental Bioremediation & Biodegradation, 3(1), 28-39.

Anekwe IM, Isa YM. (2021). Wastewater and bioventing treatment systems for acid mine drainage–contaminated soil. Soil and Sediment Contamination: An International Journal, 30(5), 518-531.

Arora S. Saxena S. Sutaria D. Sethi J. (2022). Bioremediation: An ecofriendly approach for the treatment of oil spills. (Ed. Papita Das) In Advances in Oil-Water Separation (353-373). Elsevier.

Azubuike CC, Chikere CB, Okpokwasili GC. (2016). Bioremediation techniques–classification based on site of application: principles, advantages, limitations and prospects. World Journal of Microbiology and Biotechnology, 32, 1-18.

Bala S, Garg D, Thirumalesh BV, et al. (2022). Recent strategies for bioremediation of emerging pollutants: a review for a green and sustainable environment. Toxics, 10(8), 484.

Basu S, Rabara RC, Negi S, Shukla P. (2018). Engineering PGPMOs through gene editing and systems biology: a solution for phytoremediation?. Trends in Biotechnology, 36(5), 499-510.

Boopathy R. (2000). Factors limiting bioremediation technologies. Bioresource Technology, 74(1), 63-67.

Dar A, Naseer A. (2022). Recent applications of bioremediation and its impact. (Ed. Rajesh Banu Jeyakumar, Kavitha Sankarapandian, Yukesh Kannah Ravi), Hazardous Waste Management; IntechOpen: London, UK, 49.

Duc HD, Hung NV, Oanh NT. (2021). Anaerobic degradation of endosulfans by a mixed culture of *Pseudomonas* spp. and *Staphylococcus* spp. Applied Biochemistry and Microbiology, 57(3), 327-334.

Dwivedi N. Dwivedi S. (2022). Biofiltration: A modern technology for wastewater treatment. In An Innovative Role of Biofiltration in Wastewater Treatment Plants (WWTPs) (389-410). Elsevier.

Enerijiofi KE. (2021). Bioremediation of environmental contaminants: a sustainable alternative to environmental management. (Ed. Gaurav Saxena, Maulin P. Shah), In Bioremediation for Environmental Sustainability (461-480). Elsevier.

Garg SK, Tripathi M. (2017). Microbial strategies for discoloration and detoxification of azo dyes from textile effluents. Research Journal of Microbiology, 12(1), 1-19.

Gaur N, Narasimhulu K, PydiSetty Y. (2018). Recent advances in the bio-remediation of persistent organic pollutants and its effect on environment. Journal of Cleaner Production, 198, 1602-1631.

Giri BS, Geed S, Vikrant K, et al. (2021). Progress in bioremediation of pesticide residues in the environment. Environmental Engineering Research, 26 (6).

Gomes HI, Dias-Ferreira C, Ribeiro AB. (2013). Overview of in situ and ex situ remediation technologies for PCB-contaminated soils and sediments and obstacles for full-scale application. Science of the Total Environment, 445, 237-260.

Hussain A, Rehman F, Rafeeq H, et al. (2022). In-situ, Ex-situ, and nano-remediation strategies to treat polluted soil, water, and air–A review. Chemosphere, 289, 133252.

Jaain R. Patel A. (2019). Bioremediation of Gurugram–Faridabad Dumpsite at Bandhwari. in waste valorisation and recycling: 7th IconSWM—ISWMAW 2017, Volume 2 (433-440). Springer Singapore.

Janssen DB, Stucki G. (2020). Perspectives of genetically engineered microbes for groundwater bioremediation. Environmental Science: Processes & Impacts, 22(3), 487-499.

Kebede G, Tafese T, Abda EM, Kamaraj M, Assefa F. (2021). Factors influencing the bacterial bioremediation of hydrocarbon contaminants in the soil: mechanisms and impacts. Journal of Chemistry, 2021, 1-17.

Kharangate-Lad, A, D'Souza NC. (2021). Current Approaches in Bioremediation of Toxic Contaminants by Application of Microbial Cells; Biosurfactants and Bioemulsifiers of Microbial Origin. Rhizobiont in Bioremediation of Hazardous Waste, 217-263.

King RB. Sheldon JK. Long GM. (2023). Practical environmental bioremediation: the field guide. CRC Press.

Krab-Hüsken L. (2002). Production of catechols: microbiology and technology. Wageningen University and Research.

Kunze M, Zerlin KF, Retzlaff A, et al. (2009). Degradation of chloroaromatics by *Pseudomonas* putida GJ31: assembled route for chlorobenzene degradation encoded by clusters on plasmid pKW1 and the chromosome. Microbiology-Sgm, 155(12), 4069-4083.

Manobala T, Shukla SK, Subba-Rao T, Dharmendira-Kumar M. (2019). A new uranium bioremediation approach using radio-tolerant Deinococcus radiodurans biofilm. Journal of Biosciences, 44, 1-9.

Mupambwa HA, Mnkeni PNS. (2018). Optimizing the vermicomposting of organic wastes amended with inorganic materials for production of nutrient-rich organic fertilizers: a review. Environmental Science and Pollution Research, 25, 10577-10595.

Narayanan M, Ali SS, El-Sheekh M. (2023). A comprehensive review on the potential of microbial enzymes in multipollutant bioremediation: Mechanisms, challenges, and future prospects. Journal of Environmental Management, 334, 117532.

Padhan D. Rout PP. Kundu R. Adhikary S. Padhi PP. (2021). Bioremediation of heavy metals and other toxic substances by microorganisms. (Ed. Javid A. Paray), Soil bioremediation: an approach towards sustainable technology, 285-329.

Patel AK, Singhania RR, Albarico FPJB, Pandey A, Chen CW, Dong CD. (2022). Organic wastes bioremediation and its changing prospects. Science of the Total Environment, 824, 153889.

Priyadarshanee M, Das S. (2021). Biosorption and removal of toxic heavy metals by metal tolerating bacteria for bioremediation of metal contamination: A comprehensive review. Journal of Environmental Chemical Engineering, 9(1), 104686.

Rahman M, Tabassum Z, Application of Bioremediation for İndustrial Wastewater Treatment. 2021 Jetır July 2021, Volume 8, Issue 7.

Raquel S, Natalia G, Luis-Fernando B, Maria-Carmen M. (2013). Biodegradation of high-molecular-weight polycyclic aromatic hydrocarbons by a wood-degrading consortium at low temperatures. FEMS Microbiology Ecology, 83(2), 438-449.

Sales da Silva IG, Gomes de Almeida FC, Padilha da Rocha e Silva NM, Casazza AA, Converti A, Asfora-Sarubbo L. (2020). Soil bioremediation: Overview of technologies and trends. Energies, 13(18), 4664.

Sangwan S. Dukare A. (2018). Microbe-mediated bioremediation: an eco-friendly sustainable approach for environmental clean-up. (Ed. Naveen Kumar Arora) Advances in Soil Microbiology: Recent Trends and Future Prospects: Volume 1: Soil-Microbe Interaction, 145-163.

Sharma I. (2020). Bioremediation techniques for polluted environment: concept, advantages, limitations, and prospects. (Ed. Mario Alfonso Murillo-Tovar, Hugo Saldarriaga-Noreña, Agnieszka Saeid), In Trace

metals in the environment-new approaches and recent advances. IntechOpen.

Sharma J. (2019). Advantages and limitations of in situ methods of bioremediation. Recent Adv Biol Med, 5(2019), 10941.

Sharma N, Sodhi KK, Kumar M, Singh DK. (2021). Heavy metal pollution: Insights into chromium eco-toxicity and recent advancement in its remediation. Environmental Nanotechnology, Monitoring & Management, 15, 100388.

Tekere M. Jacob-Lopes E. Zepka LQ. (2019). Microbial bioremediation and different bioreactors designs applied. (Ed. Eduardo Jacob-Lobes), Biotechnology and Bioengineering, 1-19. UK.

Vaksmaa A, Guerrero-Cruz S, Ghosh P, Zeghal E, Hernando-Morales V, Niemann H. (2023). Role of fungi in bioremediation of emerging pollutants. Frontiers in Marine Science, 10, 1070905.

Vural A, Demir, S, Boyno G. (2018). Biyoremediasyon ve fungusların biyoremediasyonda kullanılması. Yuzuncu Yıl University Journal of Agricultural Sciences, 28(4), 490-501.

Wang Q, Guo S, Ali M, et al. (2022). Thermally enhanced bioremediation: A review of the fundamentals and applications in soil and groundwater remediation. Journal of Hazardous Materials, 433, 128749.

Watanabe K. (2001). Microorganisms relevant to bioremediation. Current Opinion in Biotechnology, 12(3), 237-241.

TELOSİTLER VE REJENERATİF TIPTAKİ POTANSİYEL ROLLERİ

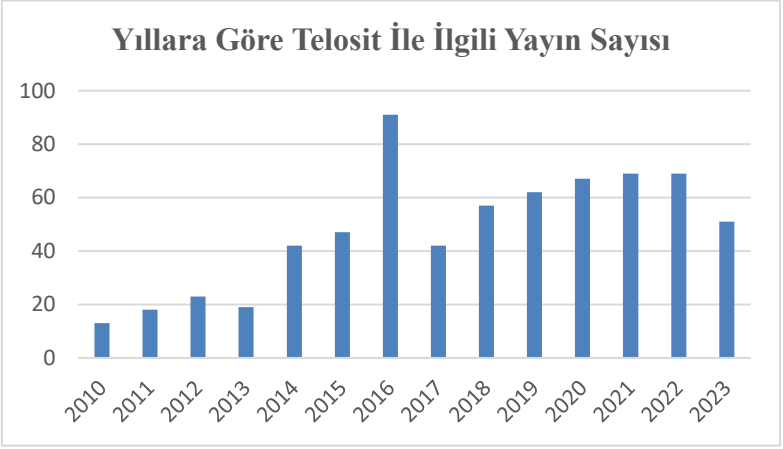
Ebru DERİCİ EKER

- Kurum Bilgisi: Mersin Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Kök Hücre ve Rejeneratif Tıp Anabilim Dalı Mersin/TÜRKİYE
- ORCID: 0000-0002-7094-7625
- Mail: edeker@mersin.edu.tr

GİRİŞ

Telositler, son derece uzun ve ince telopodlara (Tp) sahip yeni bir interstisyel hücre türü olarak tanımlanmaktadır. Popescu ve ark. (Popescu ve ark. 2010) bu özel hücreyi diğer interstisyel hücre tiplerinden (fibroblast, fibrosit, fibroblast benzeri hücreler, mezenkimal hücreler vb.) ayırt etmek için "telosit" olarak adlandırmıştır. Flow sitometri ve immünohistokimya telositleri incelemek için kullanılsa da transmisyon elektron mikroskopisi (TEM) şimdiye kadar farklı doku ve organlarda telositleri tanımlamak için hala "altın standart"tır.

2010-2023 yılları arasında "telosit" hakkında toplam 670 kayıt bulunmaktadır. Önemli bir nokta, telositler hakkında yayın miktarının yıllık olarak artan bir eğilim göstermesidir (Şekil 1). Bu bölümde, telositlerin kökeni, dağılımı, morfolojisi, işlevleri ile rejeneratif tıptaki potansiyel rolleri araştırılarak telositlerin gizemli dünyası incelenecektir.



Şekil 1. PubMed veritabanından alınan bilgilere göre 2010-2023 yılları arasında telositlerle ilgili yayın sayısı
(https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=telocytes&sort=pubdate)

Telositlerin Orijini

1889 yılında İspanyol nöroanatomist Santiago Ramo´n y Cajal, bağırsak kas tabakasında ağ benzeri görünüme sahip iğ şeklinde bir hücre tanımlamış ve bu hücreleri "interstisyel nöronlar" olarak adlandırmıştır (Thuneberg, 1999). Bu hücrelerin sinir uçları ve düz kas hücreleri (SMC) arasındaki interstisyumda var olduğu ve SMC ve sinir lifleri ile karıştığı

gösterilmiştir. Ancak bu hücrelerin varlığı, doğası ve işlevi sonraki 7-8 yıl içinde farklı bilim çevrelerinde büyük tartışmalara yol açmıştır.

1960'ların başında, Taxi ve arkadaşları (Sanders, 1996) ilk olarak Cajal'ın interstisyel hücrelerini (ICC), TEM tekniklerinden elde edilen ultrastrüktürel kanıtlarla nöronlar, Schwann hücreleri, düz kas hücreleri, fibroblastlar ve makrofajlardan ayırt edilen yeni bir hücre tipi olarak tanımlamıştır. Daha sonra Thuneberg, Faussone-Pellegrini ve Rumessen ayrı ayrı ICC'nin bir nöron olmadığını kanıtladılar ve gastrointestinal hareketin ve sinir iletiminin ritm sağlayıcıları olarak rol oynadıklarını gösterdiler (Thuneberg, 1982; Faussone ve ark., 1977).

2000 yılından sonra, Cajal'ın ara hücreleri sindirim sistemi kas tabakasının dışında da sürekli olarak saptandı ve benzer morfoloji ve immünhistokimyasal özelliklere sahip oldukları için bu hücrelere "İnterstisyel Cajal benzeri hücreler (ICLC)" adı verildi. Pieri ve arkadaşları (Pieri ve ark., 2008), yeniden insanların gastrointestinal kas tabaklarına odaklandı ve ICC ve ICLC'nin kas tabakasında iki farklı hücre tipi olarak bir arada bulunduğunu kanıtladılar. Ayrıca, insan gastrointestinal sisteminin ICC, ICLC, fibrositler ve fibroblastlarının farklı ultra yapısal ve immünhistokimyasal özelliklerini tanımladılar.

Kostin ve arkadaşları (Kostin ve ark., 2009; Hutchings ve ark., 2009) miyokard ve uterus içinde ICLC'nin klasik ICC'den farklı bir hücre tipi olduğunu doğruladılar. ICLC ile ICC arasındaki karışıklığı önlemek için ICLC'ye yeni bir isim verilmesi gerekmekteydi, çünkü ICLC kendine özgü ve bağımsız bir hücre tipiydi. 2009 yılında, Popescu ve arkadaşları (Popescu ve ark., 2010) ICLC'yi ilk kez "telosit" olarak adlandırmayı önerdiler. "Telosit" terimi, TEM (iletim elektron mikroskopisi) altında moniliform bir görünüme sahip olmaları nedeniyle son derece uzun (onlarca ila yüzlerce mikrometre) ve ince (çoğunlukla 0.2 mm'nin altında) olan özgün özelliklere sahip hücreleri ifade etmektedir. Bu zamandan itibaren "telosit" için yeni bir bilimsel kapı açılmıştır.

Eski adıyla “İnterstisyel Cajal benzeri hücreler-ICLC” olarak bilinen telositler, bağ dokusunda geniş bir şekilde dağılmış ve farklı türlerden farklı organlarda tanımlanmışlardır. Telositler çok geniş bir dağılım göstermektedirler. Yerleşim gösterdiği dokular şu şekilde sıralanabilir: kalp (örneğin, epicardium, endokardium, miyokard veya kalp kapakları), üreme sistemi (örneğin, prostat, penis, uterus, plasenta), böbrek, üreter, üretra veya mesane), sindirim sistemi, solunum sistemi, damarlar (örneğin, mezenterik

arter, aorta, koroner arterler, iç göğüs arterleri, karotis arterler, portal ven, pulmoner ven veya lenfatikler), deri, iskelet kasları, temporomandibular eklem diski, kemik iliği, dalak, fascia lata ve mezenter. Ayrıca, araştırmalarda yer alan türler de çok çeşitlidir: insan, sıçan, fare, domuz, tavuk, tavşan, koyun, inek, kedi, köpek dahil birçok canlıda rapor edilmiştir. Patolojik durumlarda, telositler atriyal amiloidoz, miyokard infarktüsü, deri kanserleri, meme kanseri, PEComalar (perivasküler epiteloid hücre tümörleri) ve gastrointestinal sistem tümörleri, sistemik skleroz, safra taşı, Crohn hastalığı, preeklampsi, ülseratif kolit, karaciğer fibrozu, Sjögren sendromu, akut salpenjit, psoriasis, kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH) veya böbrek tübüllerinde iskemi-reperfüzyon yaralanması (IRY) gibi farklı hastalıklarda potansiyel bir rol oynamaktadır. Tüm bu tanımlanan telositler, çevre hücreleriyle (örneğin, fibroblastlar, kas hücreleri, bağışıklık hücreleri, yağ hücreleri veya sinir hücreleri) etkileşime geçebilen üç boyutlu bir ağ oluşturabilirler. Bu nedenle, telositlerin bağ dokusunda farklı bir hücre türü olduğuna dair bir sonuca varılmaktadır.

Telositlerin Morfolojisi

Telositler ilk bakışta kolayca hatırlanabilen birkaç tane son derece uzun ve ince telopod ile küçük bir gövdeye sahiptir. TEM görüntüsünde, hücresel gövdenin ortalama boyutu 9.39 ± 3.26 μm'dir. Hücresel gövdenin şekli, telopod sayısı ile ilişkilidir, örneğin bir telopod ile armut şeklinde, iki telopod ile iğ şeklinde, üç telopod ile üçgen şeklinde ve üçten fazla telopod ile yıldız veya çokgen şeklindedir. Oval şekilli çekirdekte belirgin bir nükleolus yoktur ve heterokromatin kümeleri, nükleer zarla ilişkilendirilir ve vücudun %25'ini oluşturur (Popescu ve ark., 2010). Çekirdeğin çevresi ince bir sitoplazma çerçevesi tarafından çevrilidir. Çekirdeğin etrafındaki sitoplazmanın çevresinde birkaç mitokondri, küçük bir Golgi aparatı, birkaç düz ve granüllü endoplazmik retikulum ve sitoskeletal elemanlar bulunur. Mitokondri açısından zengindir ve hücre iskeleti için birçok ara filament içerir. Birkaç kaveola hücre zarında bulunur, ancak bazal lamina yoktur.

Telositlerde telopod sayısı değişkenlik göstermektedir. Genellikle, üç boyutlu kıvrımlarının, tam uzunluğunun iki boyutlu bir kesitte görülmesinin engellenmesi nedeniyle, bir kesitte iki ila üç telopod gözlenmektedir (Popescu ve ark., 2010). TEM görüntüsünde, telopodun uzunluğu onlarca hatta yüzlerce mikrometre arasında değişir. Ortalama kalınlığı tanımlanması zor olup, ince segmentlerin ve genişlemelerin değişimi ile moniliform bir görünüme sahiptir. İnce segmentlere "podomer" adı verilir ve bunlar sadece 0.10 ± 0.05 μm

kalınlığındadır. Öte yandan, genişlemiş segmentlere "podom" adı verilir ve bunlar Ca^{+2} alım/salım birimleri olarak görev yaparlar. Podomlarda mitokondriler, granüllü ve düz endoplazmik retikulum ve kaveolalar bulunur (Faussone ve Popescu, 2011). Telopodlar, telositleri nöronal dendritlerden, ICC'lerden, fibroblastlardan, mezankimal kök hücrelerden ve diğer ara hücrelerden ayırmak için tipik bir özelliktir ve bazı özel nöron aksonları dışında dokudaki en uzun uzantı olarak kabul edilir. Telositler, hücreler arası bağlantılar (örneğin, gap junction veya adherens bağlantıları), tomurcuklanan veziküller, eksozomlar ve dikotom dallanma modeli aracılığıyla üç boyutlu bir ağ oluşturmak için homojen veya heterojen hücrelerle birbirine bağlanabilir (Gherghiceanu ve Popescu, 2011; Popescu ve ark.,2009).

Telositlerin Fonksiyonları

Telositler üç boyutlu ağın yapısını oluşturmak ve böylece dokunun tamamında mekanik destek sağlamak için homo- veya heteroselüler temaslar oluştururlar. Hinescu ve ark. (Hinescu ve ark., 2008), telositlerin rat mezenterinde sürekli üç boyutlu ağ oluşturmak için komşu hücrelere "desmozom bağlantıları" ile bağlandığını bulmuşlardır. Kaveolalar ve bağlantı plakaları, hücresel süreçleri hücre dışı matriks ile bağlama işlevi görür. Bu nedenle, telosit ağının, bağırsak döngüsünün tekrarlanması/azalması sonucu dirençli ve deforme edilebilir olduğu ve mezenterik damarların reolojisini kontrol ettiği hipotez edilmektedir. Benzer şekilde, telosit ağı, gastrointestinal kas zarının miyenterik pleksüsünde bağırsak hareketlerine karşı dirençli ve deforme edilebilir olarak kabul edilmektedir (Pieri ve ark., 2008). Yetişkinlerde nöromusküler iğciklerde, telositlerin kapsülün iç ve dış tabakasında bulunduğu ve özel mikroçevreleri ile kas tonusunu ve motor aktiviteyi kontrol etmek için mekanik destek sağladıkları tespit edilmiştir (Diaz-Flores ve ark., 2013). Ayrıca, insan idrar kesesinde telositler tarafından oluşturulan üç boyutlu ağ, idrar kesesi duvarının distansiyon ve gevşemesi ile oluşabilecek anormal deforme olmalara karşı yapısal destek sağlar (Vannucchi ve ark., 2000).

Telositlerin üç boyutlu ağ içindeki diğer önemli rolü, aktif olmaları ve hücreler arası sinyal iletmeleridir. Son zamanlarda telositlerin farklı organlarda veziküller, ekzozomlar veya diğer mikromoleküller ile doğrudan hücre-hücre teması veya bir jukstakrin ve/veya parakrin ilişki kurabilme yeteneğine sahip olduğunu göstermektedir. Gherghiceanu ve ark. (Gherghiceanu ve ark., 2012), insan kalbinde telositlerin homo- veya heterojen hücrelerle karmaşık ve atipik bağlantılar oluşturduğunu

göstermiştir. Telopodlardan salınan veziküllerin ve ekzozomların, çevredeki hücrelere farklı makromoleküler sinyaller taşıdığı ve çeşitli organlarda fizyolojik ve patolojik süreçleri düzenlediği bildirilmektedir (Mandache ve ark., 2007; Popescu ve ark., 2011). Telositlerin, miyometrial kasılmalarına ve fallop tüpünün hareketine katılmak için östrojen (ER) ve progesteron (PR) reseptörlerini eksprese ettikleri, bu sayede gap junction bağlantıları veya jukstakrin ve/veya parakrin mekanizmalar aracılığıyla hormonal sensörler olarak görev yapabildikleri bildirilmiştir (Cretoiu ve ark., 2006). Ayrıca, telositler vasküler endotel büyüme faktörü (VEGF), nitrik oksit (NO), interlökin-6 (IL-6), bazı kemokinler ve hatta mikroRNA'lar salgılayarak çevredeki hücreleri etkileyip kontrol etmektedirler (Cismasiu ve ark., 2015). Ayrıca, Cretoiu ve ark. (Cretoiu ve ark., 2015), insan miyometriyumundaki telositlerde T tipi kalsiyum kanallarının bulunduğunu ve miyometriyum kasılmalarını düzenlemek için endojen bioelektrik sinyalleri etkinleştirmede rol oynadığını kanıtlamışlardır.

Telositlerin dokuların yeniden oluşturulması veya onarıma katkısı, farklı organlarda *in vivo* veya *in vitro* olarak tanımlanmıştır ve telositler için önemli bir işlev olarak kabul edilmektedir. Kök hücre tabanlı terapiler, kalp, karaciğer, akciğer, böbrek ve sinir gibi farklı doku ve organlardaki bazı hastalıkları tedavi etmek için potansiyel ve umut verici bir yöntem olarak düşünülmektedir. Ancak, doku içindeki eksojen kök hücrelerin çoğalması ve farklılaşması için ara hücresel destekteki eksiklik, kök hücre terapisi tedavisinin etkinliğinin azalmasına neden olur. Günümüzde artan kanıtlar, farklı doku ve organlardaki kök hücre bölgelerinde telositler ile kök hücreler ve progenitör hücreler arasında yakın bir temas olduğunu göstermektedir (Gherghiceanu ve ark., 2012; Popescu ve ark., 2011). Telositler tarafından oluşturulan üç boyutlu ara hücresel ağ, sadece kök hücrelere ve progenitör hücrelere mekanik destek sağlamakla kalmaz, aynı zamanda atipik bağlantılar ve jukstakrin veya parakrin aracılığıyla kök hücrelerin ve progenitör hücrelerin çoğalmasını, farklılaşmasını, olgunlaşmasını ve göçünü de teşvik eder (Popescu ve ark., 2011).

Çarpıcı çekici bir şekilde, Popescu ve ekibi (Gherghiceanu ve Popescu 2010), telositlerin stromal destek hücreleri olarak hareket ettiğini ve kardiyak kök hücreler (CSC'ler) ve kardiyomiyosit progenitörleri (CMP'ler) ile kardiyak kök hücre bölgesi (CSCN) içinde bağlantı kurarak sürekli bir kardiyak yenilenme sürecini sürdürdüğünü detaylı bir şekilde açıklamıştır. Ayrıca, kardiyak telositlerin CSC'lere kök hücre çoğalması ve farklılaşmasını düzenlemek amacıyla bir dizi sitokin ve kemokin, hatta mikroRNA

salgılayabileceği bildirilmektedir (Cismasiu ve ark., 2015). Bunun yanı sıra, kardiyak telositlerin, yenilenme ve onarımı teşvik etmek amacıyla VEGF ve NOS2 salgılayarak miyokard infarktüsü modellerinde anjiyogenezi artırmak amacıyla işlev gördüğü bildirilmektedir. Ayrıca, telositlerin kendisinin epikard kökenli progenitör hücrelerin alt popülasyonu olabileceği spekülе edilmektedir, çünkü her ikisi de aynı yüzey moleküllerini eksprese ederler. Bu nedenle, kardiyak telositler miyokard yenilenme ve onarımında progenitör hücre kaynağı olarak kabul edilmektedir. Benzer şekilde, telositlerin, akciğer, karaciğer, göz, deri, iskelet kas, kalp kapakları ve meninksler ve koroid pleksus dahil olmak üzere farklı dokularda kök hücreler veya progenitör hücrelerle ilişkisi tanımlanmıştır, ancak işlevsel mekanizmanın daha fazla netleştirilmesi gerekmektedir.

Telositler ayrıca immün sürveyans ve homeostazında da rol oynarlar. Telositlerin dokularda farklı bağışıklık hücreleri ile temas kurduğu bulunmuştur (Chi ve ark., 2015). Telositlerin farklı kromozomlardaki gen ekspresyonlarının genel analizi, telositlerin bağışıklık modülasyonundaki rolüne destek sağlar. Telositlerin kasılma düzenlemesine katılmak için mekanik bir sensör olarak hareket etmeleri gerektiği düşünülmektedir. Campeanu ve ark. (Campeanu ve ark., 2014) gebeliğin miyometriumundan gelen telositlerin büyüme hızının, düşük düzey lazer uyarımı (LLLS) ile gebeliği olmayan miyometriumdan gelenlere göre daha aktif olduğunu göstermiştir. Telopodların uzatılması, biyoelektrik sinyali ve rahim kasılma kuvvetlerini inhibe ettiği bilinen mibefradil tarafından engellenir. Bu nedenle, telositlerin rahim kasılmasını düzenlemek ve kontrol etmek için mekanik düzenlemelere katılmış olabileceği düşünülmektedir. Ayrıca, telositler, bir kapsüllenmiş propriyoseptör olan nöromusküler iğciklerde bulunur ve hücre-hücre iletişim yoluyla çizgili kas lifleri, sinirler ve kan damarları ile temas eder. Telositlerin kas tonusunu ve aktivitesini kontrol etmek için uyarımı algılama konusunda rol aldığının da dikkate alınması gerekmektedir (Diaz-Flores ve ark., 2013).

Diğer Hücrelerle Etkileşim

Telositlerin dokuda çeşitli hücrelerle temas ettiği bildirilmiştir. Telositler ile komşu hücreler arasındaki sinaps benzeri temaslar ultra strüktürel kanıtlarla tespit edilmiştir. Bu yeni bağlantıyı tanımlamak için ilk kez "stromal sinaps" terimi kullanılmıştır, bu yeni bağlantının eksozom salgılamalı kimyasal jukstakrin sinapsa benzediği düşünülmektedir (Popescu ve ark., 2005). Stromal sinapsların, farklı organlardaki immünaktif hücrelerle

telositleri bağladığı bulunmuştur. Ayrıca, telositlerin lenfositler veya plazma hücreleri ile temas ettiği bildirilmiştir, bu da telositlerin bağışıklık düzenlemesindeki rolüne destek sağlamaktadır. Aynı zamanda, insan fallop tüpünde telositler ile makrofajlar arasında yakın bir konumsal ve fonksiyonel bağlantı olduğu bildirilmiştir (Popescu ve ark., 2005). Bu, telositlerin *in vitro* olarak makrofajların morfolojisini, canlılığını ve sitokin salgısını modüle ettiği gözlemiyle uyumludur (Chi ve ark., 2015). Ayrıca, telositlerin insan meme bez stromasında mast hücreleri ile temas ettiği tespit edilmiştir (Popescu ve ark., 2005).

Rejeneratif Tıptaki Potansiyel Rolleri

Tıptaki ve mikrocerrahi doku nakli gelişmelerine rağmen, vücut parçalarının aşınmasını önlemek sorun olmaya devam etmektedir ve organ eksikliği, hayati hastalıklara sahip hastalar için yeterli miktarda donör organ tahsis etmeye izin vermemektedir. Doku Mühendisliği (TE) amacıyla hücresel ve moleküler tıpta mühendislik yaklaşımlarını birleştirerek hastaların kendi hücrelerinden yedek parçalar veya yedek organlar oluşturma fikri 1990'ların başında popüler hale geldiğinde büyüleyiciydi. Bununla birlikte, klinik amaçlar için yararlı olan büyük ölçekli TE replasman yapılarının hızlı vaskülarizasyonundaki eksiklik nedeniyle klinik başarı sınırlı kalmıştır. Kaybedilen doku fonksiyonlarının kademeli olarak geri kazanılmasında insan organizmasına yardımcı olmak üzere hücreler ve sitokinlerden yararlanma fikri, dikkatleri daha geniş bir alan olan Rejeneratif Tıp (RM) alanına çekmiştir. Yakın zamanda keşfedilen ve bu arada iyi tanımlanan, telopod adı verilen son derece uzun ve ince uzantılardan oluşan interstisyel telositler gibi kök hücreler ve varsayılan kök hücreler, rejeneratif süreçte aktif oyuncular haline gelebilir.

Yirminci yüzyılın sonuna kadar hastaların tıbbi olarak tedavi edilmesi, bu şekilde patolojik bir sürecin tersine çevrilebileceği varsayımına dayanmıyordu. Sağlıklı doku ve/veya doku işlevinin gerekli kaybı, bu konseptin kaçınılmaz bir dezavantajı olarak kabul edildi. Her ne kadar karmaşık plastik cerrahi rekonstrüksiyonlar milattan 600 yıl önce Suśrutasamhitā Ayurveda Sanskritçe tıp metninde tanımlanmış olsa da (Rana ve Arora, 2002), cerrahi esas olarak hastalıkları tedavi etmek için dışlayıcı yöntemlere dayanıyordu. Mikrocerrahi ve organ naklindeki muazzam ilerlemeler ve son on yıllardaki inanılmaz başarılar bile sağlıklı doku elde etmek için donör alanlarına bağlıdır. Bu durum ve donör organ sıkıntısı, akut ve kronik hastalıkların doku fonksiyonlarını kaybetmeden ya da hastanın

yaşam kalitesini düşürmeden daha iyi bir şekilde tedavi edilmesine yönelik ciddi bir kısıtlamadır. Yapay kalp gibi kolay ve evrensel olarak kullanılabilecek protez organlar geliştirme girişimleri sınırlı bir başarıya ulaşmıştır. Bu nedenle, koklear implantlar ve protez eklemler dışında sentetik dokuların genel kullanımı bugüne kadar gerçekleşmemiştir (Jenkins ve ark., 2003). Buna karşılık, distraksiyon osteogenezi, kemiğe kendini onarması için "koçluk" yaparak kademeli olarak formunu geri kazandıran bir *in vivo* doku mühendisliği tekniğidir. Bu nedenle, hastanın kendi hücreleriyle laboratuvarda replasman doku ve organ kültürü yapma olasılığı, tedavilerin mevcut sınırlamalarının üstesinden gelmek için büyük bir atılım olarak görünüyordu. Hücrelerin tanımlanmış koşullar altında seri olarak kültüre alınması ve uygun iskelelere ekilmesine yönelik öncü buluşlar henüz doğrudan rutin klinik tedavilere yol açmamıştır, çünkü tüm organların ikame edilmesi karmaşık bir süreçtir ve etkileyen ve müdahale eden faktörlerin çokluğu yeterince iyi anlaşılmamıştır. Bununla birlikte, genetik kodun deşifre edilmesi, hücre kültürlerinin optimize edilmesi ve hücre büyümesini etkileme ve anjiyogenezi modüle etme yollarının anlaşılmasıyla doku mühendisliği, hücresel ve moleküler mekanizmaların daha iyi anlaşılmasına yardımcı olan birçok içgörü kazanmıştır.

Bağımsız olarak büyüyen dokular elde etmek için hücre dışı matris bileşenleri, büyüme faktörleri ve destekleyici matrisler ile varsayılan kök hücre özelliklerinin kullanılması, işlevsel replasmanlar sağlamanın bir yoludur. Geçtiğimiz yıllarda hücre-hücre etkileşimi ve hücre davranışını manipüle etme konusunda daha fazla bilgi edinilmiştir, ancak hala ideal hücre kaynağı bulunamamıştır. Muhtemelen telositler doku mühendisliği ve rejeneratif tıp amaçları için bir rol oynayabilir. Literatüre göre, rejeneratif bir potansiyele sahip oldukları ve hücresel davranışlarda rol oynadıkları giderek daha belirgin hale gelmektedir. Telositler ağ oluşturan telopodları aracılığıyla iletişim kurar. Doku mühendisliği hakkında konuşurken, histolojik bulgular ve *in vitro* deneyler ilk adım olabilir, ancak daha sonra klinik uygulama için scale up ihtiyacını her zaman aklımızda tutmalıyız

Telositler bir dokuda, kan kılcal damarları ile spesifik hedef hücreleri (örn. düz kas hücreleri, kardiyomiyositler) arasında ve sinir uçlarıyla yakın temas halinde "stratejik" bir konuma sahiptir. Telopodların çeşitli organlarda immünoreaktif hücrelerle sinapslar gibi yakın temaslar kurabileceğinin altını çizmek için telopodlar stromal sinapslar olarak adlandırılmıştır (Popescu ve ark., 2005). Telopodların üç boyutlu ağı ve stratejik konumları dikkate alındığında, telositlerin hücreler arası sinyalizasyona dahil olduğu

görülmektedir. Bunun için iki mekanizma düşünülebilir. Küçük sinyal moleküllerinin parakrin ve/veya jukstakrin salgılanması ve komşu hücreler arasında önemli makromoleküllerin (örneğin proteinler veya RNA'lar, mikroRNA dahil) yatay transferinde benzersiz roller oynayan mikroveziküllerin salgılanması. Böyle bir mekanizma, salgılanan veziküller aracılığıyla, çeşitli koşullarda hızlı fenotip ayarlamasına hizmet edebilir (Cocucci ve ark., 2009; Popescu ve ark., 2005).

Telositler yukarıda da belirtildiği üzere şimdiye kadar çok çeşitli doku ve organlarda tanımlanmıştır. Örneğin, kalpte bulunurlar ve miyokard enfarktüsü sırasında telosit sayısının azaldığı açıklanmıştır. Akciğerde, apoptozun inhibisyonu yoluyla hücre proliferasyonunu uyardıkları ve indükledikleri, muhtemelen akciğerde interstisyel fibrozis gelişiminin azalmasına yol açtıkları düşünülmektedir. Sklerodermada, telositlerin ciddi ultrastrüktürel hasara uğradığı, sayıca azaldığı ve kaybolduğu bildirilmiştir. Sistemik sklerozlu hastalarda, telositlerin üç boyutlu ağı, örneğin miyokard, akciğer ve mide duvarında etkilenmektedir. Telositlerin cilt homeostazı, onarımı ve rejenerasyonunun düzenlenmesinde kilit oyuncular ve bu hastalığın tedavisi için olası yeni bir hedef olabileceği sonucuna varılmaktadır. Telositler, kısmi hepatektominin murin modelinde karaciğer rejenerasyonu için önemli görünmektedir. Burada hepatositlerin çoğalmasını ve/veya kök/progenitör hücrelerin aktivasyonunu etkileyebilirler. Safra taşı hastalığı olan hastalarda, safra kesesi duvarında telositler daha az tanımlanmıştır. Ayrıca, üriner sistemde ve böbreklerde de bulundukları bildirilmiştir. Morfolojilerini organ aktivitesine uyarlayabilen özel hücreler olarak tanımlanmaktadırlar (Wang ve ark., 2014).

Doku mühendisliği yaklaşımlarında hücreler, işlevsel bir dokunun oluşturulması için ayrılmaz bir parçadır. İnsanlarda rejeneratif potansiyel sınırlı olduğundan, kök hücre temelli tedavi gelecekte rejenerasyon için bir umut olmaya devam etmektedir. Şimdiye kadar çok çeşitli yöntemler ve hücreler (embriyonik kök hücreler; indüklenmiş pluripotent kök hücreler; hematopoetik kök hücreler; kan, kemik iliği, göbek kordonu ve yağ dokusundan elde edilen multipotent mezenkimal stromal hücreler; vb. araştırılmıştır, ancak rejeneratif tıp alanında hala bir atılım beklenmektedir. Telositler ve kök hücrelerin birbiriyle bağlantılı olduğunu gösteren yeni yayınlar bulunmaktadır (Manole ve ark., 2022).

Ayrıca çeşitli çalışmalarda telositler için potansiyel bir rejenerasyon gücü tanımlanmaktadır (Horch ve ark., 2012; Ceafalan ve ark., 2014).

Muhtemelen, bir dizi doku ve organdaki kök hücre nişlerinde varsayılan kök ve progenitör hücrelere rehberlik ederek doku onarımı ve rejenerasyonu için önemli bir rol oynamaktadırlar. Telositlerin kalp rejenerasyonundaki rolü ile ilgili çok sayıda yayın bulunmaktadır. Fare kalbi gelişimi sırasında embriyonik miyokardiyal trabeküllerden kalp sıkışması için aracı olarak hareket edebilirler (Bani ve ark., 2010). Kardiyak telositlerin ve mezenkimal kök hücrelerin transplantasyonu, doku hasarı bölgelerine doğrudan enjekte edildiğinde sınır bölgesinin periferik fibrozisini azaltır. Kardiyak telosit ağının yeniden oluşturulması enfarktüs boyutunu azaltmış ve miyokardiyal fonksiyonu iyileştirmiştir (Zhao ve ark., 2013). Ultrastrüktürel çalışmalar sonucunda, telositlerin vasküler sistem (endotel hücreleri ve perisitler), sinir sistemi (Schwann hücreleri), bağışıklık sistemi (makrofajlar, mast hücreleri), interstisyum (fibroblastlar, hücre dışı matriks), kök hücreler/progenitör hücreler ve çalışan kardiyomiyositlerden gelen genel bilgiler için yapısal desteğe dahil olan bir kardiyak interstisyel ağ oluşturduğu gösterilmiştir (Manole ve ark., 2022). Bu interstisyel sistem muhtemelen kardiyak yenilenme, rejenerasyon ve onarımı koordine eder (Gherghiceanu ve ark. 2012). Telositler, epikardiyal kök hücre nişlerinde "hemşirelik" yapan kardiyomiyosit progenitörleri olarak hareket eder ve bu nedenle kardiyak yenilenmede aktif oyunculardır. Semender kalbinde, tüm ultrastrüktürel kriterler yerine getirildiği için muhtemelen telositlerden oluşan destekleyici bir stromal hücre ağı gelişmiştir. Ayrıca otolog in situ hücreler olarak telositleri uyaracak bazı faktörler bulmanın rejeneratif tıp için önemli bir hedef olacağını belirtilmektedir. Bu gerçekler göz önüne alındığında, telositler rejeneratif süreçte aktif oyuncular haline gelebilir.

Telositler c-kit, Sca-1 ve Oct 4 gibi kök hücre belirteçlerini ifade edebildikleri için (Suciu ve ark., 2010; Bojin ve ark., 2011; Galiger ve ark., 2014), doku onarımı sırasında anjiyogenez ve vasküler stabilitede de rol oynayabilirler. İskelet kası interstisyumunda VEGF ve PDGFR-β eksprese ettikleri gösterilmiştir (Popescu ve ark., 2011; Suciu ve ark., 2010). İnterstislerdeki hücreler giderek artan sayıda araştırma grubu tarafından incelenmiştir ve bu hücrelerin doku rejenerasyonunda önemli bir rol oynayabileceğine dair kanıtlar vardır (Zheng ve ark., 2013). Telositler son yıllarda giderek daha fazla uluslararası ilgi görmektedir. Ultrastrüktürel teknikler, çeşitli dokularda sağlık ve hastalık süreçleri sırasında değişen karmaşık bir interstisyel hücre popülasyonu olduğunu göstermiştir (Cretoiu ve ark., 2014). Örneğin, telositler epikardiyumda miyokardiyumdan önemli ölçüde daha yüksek sayılarda bulunmuş ve uzunlamasına ve miyokardiyumun

çapraz ağı içinde dağılmışlardır (Zhao ve ark., 2014). Mevcut literatüre ve telositlerin rejeneratif potansiyeline ilişkin çok sayıda bulguya göre, şu anda doku mühendisliği ve rejeneratif tıp camiasında bu hücrelere yönelik büyük beklentiler bulunmaktadır. Muhtemelen telositlerin işlevlerine ilişkin daha ileri moleküler ve hücresel çalışmalar, kaybedilen organ işlevlerinin rejeneratif olarak yeniden programlanması için yeni araçlar geliştirebilir (Horch ve ark., 2012; Polykandriotis ve ark., 2010).

Bu nedenle, telositlerin terapötik stratejiler için yeni bir hedef olabileceği ve telosit araştırmalarındaki daha ileri gelişmelerin bir gün onları rejeneratif tıpta önemli bir konuma getireceği haklı olarak tahmin edilebilir. Daha ileri araştırmalar, telositlerin farklı koşullar altında kültürlenmesine ve kültürlenmiş telositlerin tek başına ve diğer hücrelerle birlikte muhtemelen üç boyutlu replasman yapıları oluşturmak için etkisini incelemeye odaklanacaktır.

KAYNAKLAR

Bani D, Formigli L, Gherghiceanu M, Faussone-Pellegrini MS. Telocytes as supporting cells for myocardial tissue organization in developing and adult heart. J Cell Mol Med 2010;14:2531–8.

Bojin FM, Gavriliuc OI, Cristea MI, Tanasie G, Tatu CS, Panaitescu C, Paunescu V. Telocytes within human skeletal muscle stem cell niche. J Cell Mol Med. 2011;15:2269–72.

Campeanu RA, et al. Near-infrared low-level laser stimulation of telocytes from human myometrium. Lasers Med Sci. 2014;29(6):1867–74.

Ceafalan LC, Popescu BO, Hinescu ME. Cellular players in skeletal muscle regeneration. BioMed Res Int. 2014;2014:957014.

Chi C, et al. In vitro morphology, viability and cytokine secretion of uterine telocyte- activated mouse peritoneal macrophages. J Cell Mol Med. 2015;19(12):2741–50.

Cismasiu VB, Popescu LM. Telocytes transfer extracellular vesicles loaded with microRNAs to stem cells. J Cell Mol Med. 2015;19(2):351–8.

Cocucci E, Racchetti G, Meldolesi J. Shedding microvesicles: artefacts no more. Trends Cell Biol. 2009;19:43–51.

Cretoiu D, et al. Interstitial Cajal-like cells (ICLC) as steroid hormone sensors in human myometrium: immunocytochemical approach. J Cell Mol Med. 2006;10(3):789–95.

Cretoiu SM, et al. Isolated human uterine telocytes: immunocytochemistry and electrophysiology of T-type calcium channels. Histochem Cell Biol. 2015;143(1):83–94.

Cretoiu SM, Popescu LM. Telocytes revisited. Biomol Concepts. 2014;5:353–69.

Diaz-Flores L, et al. Telocytes in neuromuscular spindles. J Cell Mol Med. 2013;17(4):457–65.

Faussone PM, Cortesini C, Romagnoli P. Ultrastructure of the tunica muscularis of the cardial portion of the human esophagus and stomach, with special reference to the so-called Cajal's interstitial cells. Arch Ital Anat Embriol. 1977;82(2):157–77.

Faussone PM, Popescu LM. Telocytes. Biomol Concepts. 2011;2(6):481–9.

Galiger C, Kostin S, Golec A, Ahlbrecht K, Becker S, Gherghiceanu M, Popescu LM, Morty RE, Seeger W, Voswinckel R. Phenotypical and ultrastructural features of Oct4-positive cells in the adult mouse lung. J Cell Mol Med. 2014;18:1321–33.

Gherghiceanu M, Popescu LM. Cardiac telocytes – their junctions and functional implications. Cell Tissue Res. 2012;348(2):265–79.

Gherghiceanu M, Popescu LM. Cardiomyocyte precursors and telocytes in epicardial stem cell niche: electron microscope images. J Cell Mol Med. 2010;14(4):871–7.

Gherghiceanu M, Popescu LM. Heterocellular communication in the heart: electron tomography of telocyte-myocyte junctions. J Cell Mol Med. 2011;15(4):1005–11.

Hinescu ME, et al. Interstitial Cajal-like cells in rat mesentery: an ultrastructural and immunohistochemical approach. J Cell Mol Med. 2008;12(1):260–70

Horch RE, Kneser U, Polykandriotis E, Schmidt VJ, Sun J, Arkudas A. Tissue engineering and regenerative medicine - where do we stand? J Cell Mol Med. 2012;16:1157–65.

Hutchings G, et al. Myometrial interstitial cells and the coordination of myometrial contractility. J Cell Mol Med. 2009;13(10):4268–82.

Jenkins DD, Yang GP, Lorenz HP, Longaker MT, Sylvester KG. Tissue engineering and regenerative medicine. Clin Plast Surg. 2003;30:581–8.

Kostin S, Popescu LM. A distinct type of cell in myocardium: interstitial Cajal-like cells (ICLCs). J Cell Mol Med. 2009;13(2):295–308.

Mandache E, Popescu LM, Gherghiceanu M. Myocardial interstitial Cajal-like cells (ICLC) and their nanostructural relationships with intercalated discs: shed vesicles as intermediates. J Cell Mol Med. 2007;11(5):1175–84.

Manole CG, Gherghiceanu M, Ceafalan LC, Hinescu ME. Dermal Telocytes: A Different Viewpoint of Skin Repairing and Regeneration. Cells. 2022 Dec 2;11(23):3903.

Pieri L, Vannucchi MG, Faussone-Pellegrini MS. Histochemical and ultrastructural characteristics of an interstitial cell type different from ICC and resident in the muscle coat of human gut. J Cell Mol Med. 2008;12(5B):1944–55.

Polykandriotis E, Popescu LM, Horch RE. Regenerative medicine: then and now – an update of recent history into future possibilities. J Cell Mol Med. 2010;14:2350–8.

Popescu LM, et al. Cardiac renewing: interstitial Cajal-like cells nurse cardiomyocyte progenitors in epicardial stem cell niches. J Cell Mol Med. 2009;13(5):866–86.

Popescu LM, et al. Telocytes and putative stem cells in the lungs: electron microscopy, electron tomography and laser scanning microscopy. Cell Tissue Res. 2011;345(3):391–403.

Popescu LM, et al. The connective connection: interstitial cells of Cajal (ICC) and ICC-like cells establish synapses with immunoreactive cells. Electron microscope study in situ. J Cell Mol Med. 2005;9(3):714–30.

Popescu LM, Faussone-Pellegrini Ms. Telocytes - a case of serendipity: the winding way from Interstitial Cells of Cajal (ICC), via Interstitial Cajal-Like Cells (ICLC) to telocytes. J Cell Mol Med. 2010;14(4):729–40.

Popescu LM, Manole E, Serboiu CS, Manole CG, Suciu LC, Gherghiceanu M, Popescu BO. Identification of telocytes in skeletal muscle interstitium: implication for muscle regeneration. J Cell Mol Med. 2011;15:1379–92.

Quaife-Ryan GA, et al. Resetting the epigenome for heart regeneration. Semin Cell Dev Biol. 2016.

Rana RE, Arora BS. History of plastic surgery in India. J Postgrad Med. 2002;48:76–8.

Sanders KM. A case for interstitial cells of Cajal as pacemakers and mediators of neurotransmission in the gastrointestinal tract. Gastroenterology. 1996;111(2):492–515

Suciu L, Popescu LM, Gherghiceanu M, Regalia T, Nicolescu MI, Hinescu ME, Faussone-Pellegrini MS. Telocytes in human term placenta: morphology and phenotype. Cells Tissues Organs. 2010;192:325–39.

Suciu LC, Popescu BO, Kostin S, Popescu LM. Platelet-derived growth factor receptor-betapositive telocytes in skeletal muscle interstitium. J Cell Mol Med. 2012;16:701–7.

Thuneberg L. Interstitial cells of Cajal: intestinal pacemaker cells? Adv Anat Embryol Cell Biol. 1982;71:1–130.

Thuneberg L. One hundred years of interstitial cells of Cajal. Microsc Res Tech. 1999;47(4):223–38.

Vannucchi MG, et al. Telocytes subtypes in human urinary bladder. J Cell Mol Med. 2014;18(10):2000–8.

Wang F, Song Y, Bei Y, Zhao Y, Xiao J, Yang C. Telocytes in liver regeneration: possible roles. J Cell Mol Med. 2014;18:1720–6.

Zhao B, Chen S, Liu J, Yuan Z, Qi X, Qin J, Zheng X, Shen X, Yu Y, Qnin TJ, Chan JY, Cai D. Cardiac telocytes were decreased during myocardial infarction and their therapeutic effects for ischaemic heart in rat. J Cell Mol Med. 2013;17:123–33.

Zhao B, Liao Z, Chen S, Yuan Z, Yilin C, Lee KK, Qi X, Shen X, Zheng X, Quinn T, Cai D. Intramyocardial transplantation of cardiac telocytes decreases myocardial infarction and improves post-infarcted cardiac function in rats. J Cell Mol Med. 2014;18:780–9.

Zheng Y, Zhang M, Qian M, Wang L, Cismasiu VB, Bai C, Popescu LM, Wang X. Genetic comparison of mouse lung telocytes with mesenchymal stem cells and fibroblasts. J Cell Mol Med. 2013;17:567–77.

HÜCRE DÖNGÜSÜNÜN KARSİNOGENEZDEKİ ROLÜ VE İLİŞKİLİ TEDAVİ STRATEJİLERİ

Özlem EROL

- Kurum Bilgisi: Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu, Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi, Çanakkale/TÜRKİYE
- ORCID: 0000-0001-8821-5740
- Mail: ozlemerol@comu.edu.tr

GİRİŞ

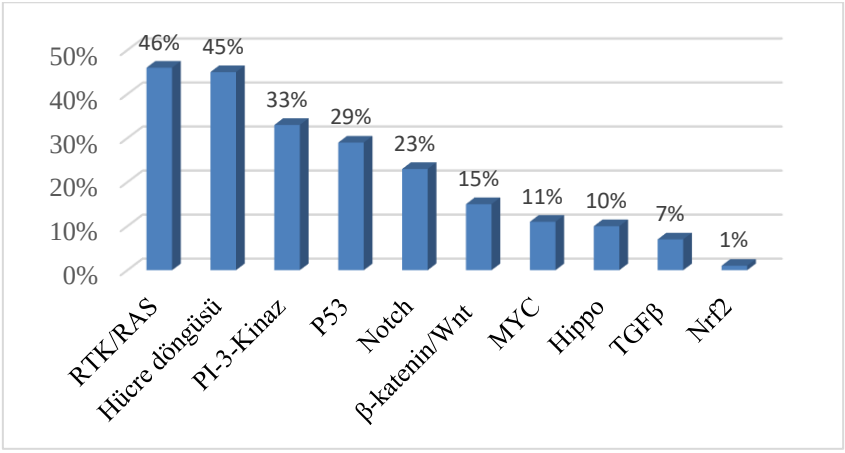
Kanser, hücrelerin özgül genlerdeki değişimler sonucunda kontrolsüz bir şekilde büyüme ve bölünme yeteneği kazandığı bir hastalıktır. Hücrenin büyüme ve bölünmesi temel olarak hücre döngüsü ile kontrol edilir. Bu nedenle karsinogenez ile hücre döngüsünün ilişkisi yoğun bir şekilde araştırılmış ve kanserle ilişkili on temel sinyal yolağından biri olduğu belirlenmiştir (Sanchez-Vega ve ark., 2018).

Memeli hücre döngüsü, bölünmeden yeni çıkmış bir hücreden genetik olarak aynı iki yeni hücre oluşmasına kadar geçen evredir ve birbirini takip eden dört aşamaya ayrılır. İlk aşama büyüme fazı olan G1 olup devamında DNA sentezinin gerçekleştiği S fazı gelir, bunu ikinci büyüme aşaması (G2) ve ardından mitoz bölünmenin gerçekleştiği M aşaması takip eder. Hücre döngüsü dört aşamanın belirli bir düzen içinde ve hücrenin normal koşullarını koruyarak ilerlemesi için sıkı bir şekilde kontrol edilir (Wang, 2021). Bu kontrol siklin, siklin bağımlı kinaz (cyclin dependent kinases - CDK) ve sikline bağımlı kinaz inhibitör (cyclin dependent kinase inhibitor - CDKi) molekülleri ve diğer pek çok molekülün uyum/iletişim içinde çalışması ile sağlanır. Bu kompleks sinyal yolundaki aksamalar hücrenin kontrolü kaybetmesi ile karsinogenez için tetikleyici ya da ilerletici rol alabilir. Bu nedenle hücrenin proliferasyonunu kontrol altına almak için hücre döngüsünü hedef alan pek çok CDKi geliştirilmiş ve in vitro, klinik öncesi ve klinik çalışmalarda aktiviteleri değerlendirilmiştir (Vizirianakis ve ark., 2010). Hali hazırda Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (U.S. Food and Drug Administration – FDA) tarafından farklı kanser türleri için 3 CDKi onaylanmıştır (Mughal ve ark., 2023). Burada, hücre döngüsünün kanser ile ilişkisini ortaya koymak üzere, döngünün fazlarına genel olarak değindik ve düzenlenmesindeki kilit moleküllerin rolünü ve kanser tedavisinde CDKi'ler üzerine gelişmeler üzerinde durduk.

Hücre Döngüsünün Karsinogenezdeki Rolü

Kanser, hücrelerin özgül genlerdeki değişimler sonucunda kontrolsüz bir şekilde büyüme ve bölünme yeteneği kazandığı bir hastalıktır. Karsinogenezis sürecinde hücrelerde bazı önemli sinyal yollarında yer alan genlerin sıklıkla değiştiği belirlenmiştir. Ulusal Kanser Enstitüsünün Kanser Genom Atlası (The Cancer Genome Atlas - TCGA) çalışmasında (33 kanser türünün 64 alttüründe) 9125 kanser örneği; mutasyonlar, kopya sayısı değişiklikleri, mRNA ekspresyonu, gen füzyonları ve DNA metilasyonu bakımından analiz edilmiş ve sonuçta hücre proliferasyonu ile ilişkili olarak

10 kanonik sinyal yolunda sıklıkla fonksiyon değişimi olduğu belirlenmiştir. Bu kanonik sinyal yolları şunlardır: hücre döngüsü, hippo sinyali, Myc sinyali, Notch sinyali, oksidatif stres tepkisi/ Nrf2, fosfoinosit 3 kinaz (PI-3-kinaz), reseptör - tirozin kinaz (RTK)/ RAS/ MAP - Kinaz sinyali, TGFβ sinyali, p53 ve β-katenin/ Wnt sinyali. TCGA çalışması sonucunda tümörlerin %89'unda en az bir sinyal yolunun, %30'unda ise birden fazlasının değişime sahip olduğu belirlenmiştir. Ayrıca RTK- RAS yolunun, %46 ile tüm kanser türlerinde en yüksek ortalama değişiklik frekansına sahip olduğu (Şekil 1), hücre döngüsünün ise %45 frekans ile ikinci sırada yer aldığı belirlenmiş (Sanchez-Vega ve ark., 2018).



Şekil 1. Sinyal Yolu Değişim Frekansları (Sanchez-Vega ve ark., 2018)

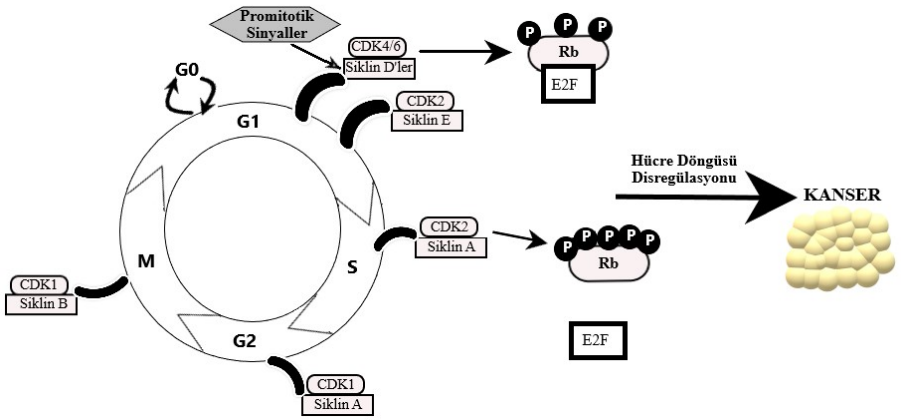
Hücre içinde her bir sinyal yolu farklı sinyal yolu/yolları ile iletişim halindedir. Hücre döngüsü, hücrenin intraselüler ve interselüler durumunun değerlendirilmesi ile hücrenin akıbetine karar verilmesine aracılık eden temel sinyal yoludur ve bu işlevini farklı sinyal yolları (TGFβ, PI-3-kinaz, oksidatif stres tepkisi/ Nrf2, Notch ve p53) ile bağlantılı olarak yerine getirir (Sanchez-Vega ve ark., 2018).

Hücre döngüsünde kilit rol alan moleküllerde bir sebeple oluşan onkogenik aktivasyon ya da tümör baskılayıcı inaktivasyon karsinogenezin tetikleyicisi olabilir. Hücre döngüsü sinyal yolunda pek çok farklı protein görev alır fakat her biri karsinogenezde aynı etkiye sahip değildir. Hücre döngüsü sinyalinde görev alan genler içinde en sık değişim görülenler sikline bağımlı kinaz inhibitörü 2A (CDKN2A - p21), siklin D1 (CCND1), siklin E1 (CCNE1), siklin bağımlı kinaz 4 (CDK4), siklin bağımlı kinaz 6 (CDK6) ve

retinoblastoma (Rb)'dir (Sanchez-Vega ve ark., 2018). Bu nedenle önünüzdeki başlıklarda daha çok bu moleküller üzerinde durulmuştur.

CDK'lar

Büyük bir protein kinaz ailesi olan CDK'ların; hücre dışı ve hücre içi sinyallerin entegrasyonu ile gen transkripsiyonu ve hücre bölünmesini modüle etmekte kritik rol oynadığı uzun yıllardır bilinmektedir (Zhang ve ark., 2021). Şimdiye dek insan genomunda homolog dizilere dayanarak 21 CDK ve 5 CDK benzeri gen tanımlanmıştır (Malumbres & Barbacid, 2009). Doğal olarak bu protein ailesi üyelerinin deregüle olmasının kanser de dahil pek çok hastalık için ayırt edici bir özellik olması şaşırtıcı değildir. CDK'lar düzenleyici bir altünite olarak işlev gören bir siklin molekülüne bağlı olarak aktivite gösteren serin/treonin kinazlardır. Siklin moleküllerinin protein düzeyi hücre döngüsünün fazına göre değişim gösterir ve CDK'ların katalitik aktivitesi, düzenleyici alt birim olarak işlev gören siklinin bağlanmasına gereksinim duyar (Malumbres, 2014).



Şekil 2. Hücre Döngüsünün Kontrolü

Şu an memelilerde kabul edilen modele göre (Şekil 2) Siklin C-CDK3'ün Rb'yi fosforile ederek hücrenin bir çeşit uykuda olduğu G0 fazından çıkışına yol açtığı rapor edilmiştir (Gavet & Pines, 2010). G1'den S fazına geçişi siklin D (D1, D2, D3) - CDK4/ CDK6 kontrol eder (Mughal ve ark., 2023). G1'in erken evrelerinde hücreye gelen promitotik sinyaller siklin D'lerin gen anlatımını arttırır ki bu protein CDK4/6'ya bağlanarak onu aktive eder ve sonuçta siklin E - CDK2 düzeyi de artar. Aktif CDK4/6 molekülleri Rb proteinlerini fosforile ederken, CDK2 Rb'yi daha çok fosforile eder. Hiperfosforile olan Rb, E2F ile bağlı kalamaz ve bu durumda E2F

serbest kalarak hücrenin S fazına girmesini sağlar. Siklin A-CDK2 ise, E2F'i fosforile ederek DNA'ya bağlanma yeteneğini bloke eder ve böylece S fazı sonlandırılır (Malumbres ve ark., 2009). CDK1, Önce siklin A ile kompleks oluşturarak G2'nin ilerlemesini, sonra siklin B ile kompleks oluşturarak mitoz sürecinin tamamlanmasını sağlar (Gavet & Pines, 2010). Ayrıca CDK3'ün kısmen E2F ailesi üyelerini aktive ederek S fazına girişe katkıda bulunduğu rapor edilmiştir, ancak rolü CDK2'den farklıdır (Sanchez & Dynlacht, 2005).

CDK'ların iki temel işlevi; transkripsiyonel regülasyon ve hücre döngüsünün ilerlemesi esnasında protein fosforilasyonunu katalize etmektir. Fakat CDK ailesi üyelerinden bazılarının hem hücre döngüsünde hem de transkripsiyonel kontrolde rolü olduğu belirlenmiştir. Örneğin; CDK6'nın hücre döngüsünün regülasyonundaki rolünden tamamen bağımsız olarak, anjiyogenez ve NF-κB yolundaki transkripsiyon faktörlerini düzenleyen bir kromatin faktörü olduğu belirlenmiştir (Malumbres, 2014). Fakat transkripsiyonel CDK'ların hücre tipine göre değişen fonksiyonları belirlenmiş olup, bazılarının hücre proliferasyonunu teşvik ettiği bazılarının ise baskılayıcı ve apoptozu uyarıcı yönde rol aldığı görülmektedir (Peyressatre ve ark., 2015).

Hücre döngüsünün ilerlemesi büyük ölçüde CDK'ların fosforilasyon fonksiyonlarına bağlıdır. Fakat CDK'ların her iki fonksiyonundaki düzensizlik, kanser hücrelerinin iki temel özelliği olan hücre döngüsü düzensizliği ve anormal çoğalma ile ilişkilidir (Peyressatre ve ark., 2015). Çeşitli kanser türlerinde artan siklin veya CDK ekspresyonu veya CDKi azalmış seviyeleri gözlemlenmiştir (Roskoski, 2016). Siklin/CDK hiper aktivasyonu; CDK veya siklin'lerin gen amplifikasyonu ve protein aşırı ifadesi, alternatif "splicing" (birleştirme) mekanizması sonucu kesik siklin varyant ifade edilmesi, zamansız protein ifadesi ve yanlış lokalizasyonu veya CDK inhibitörlerinin bağlanarak inaktive etmesinden koruyan bir yapısal siklin-CDK aktivasyonunun bir sonucu olabilmektedir (Peyressatre ve ark., (2015).

Siklinler

Hücre döngüsünün ilerleyişi fazlara özgü CDK'ların aktivasyonuna, CDK aktivasyonu ise özgün siklin altbiriminin bağlanmasına bağlıdır (Flatt ve Pietenpol. 2000). Hücrenin G0 fazından G1'e geçiş ile erken G1'den S fazına geçişte siklin D'ler (D1, D2 ve D3) ve siklin E kilit rol alır. G1 içinde kısıtlama (restriction-R) noktası olarak tanımlanan kritik eşik büyüme faktörlerine

ihtiyacın kalktığı ve döngüde geri dönüşün olmadığı bir nokta olduğu için karsinogenezde önemli bir rol oynar (Pardee, 1974). G1 fazı boyunca mitojenlere bağımlı ilerlemeye siklin D ailesinin indüksiyonu aracılık eder. Büyüme faktörleri siklin D1'i eş zamanlı dört mekanizmayla düzenler: 1. transkripsiyonel indüksiyon, 2. siklin D proteininin stabilizasyonu, 3. çekirdeğe translokasyonu ve 4. katalitik ortaklarıyla (CDK4/6) birleşmesi (Sherr, 1999). Çoğalan hücrelerde, siklin D ile ilişkili CDK aktivitesinin artması, G1'in sonlarında siklin E ekspresyonunun artmasına yol açar. Siklin E, CDK2 ile birleşir ve aktive olan kompleks, S fazına girişi başlatır (Roberts ve ark., 1994). Düzenleyici siklin alt birimlerinin ekspresyonu hücre döngüsüne bağlı bir şekilde ve birbirini tetikleyerek, erken G1'de siklin D, geç G1 ve erken S'de siklin E, geç S ve G2'de siklin A ve G2 ve mitozda siklin B artışı şekilde meydana gelir (Flatt & Pietenpol, 2000).

Siklin D'nin birden çok tipi olması, her birinin birden fazla sinyal kaynağından gelen mesajı alabilmesi, hücre döngüsünün modülasyonuna katkısını büyütür ve böylece farklı sinyal yollarının hücre döngüsüne yön vermesine aracılık eder (Duronio ve Xiong, 2013). Kanonik Ras sinyal yolu, siklin D'nin gen anlatımının amplifikasyonu için en iyi karakterize edilen yol olsa da (Morrison 2012), mitojenle uyarılan Rac sinyali ve NFκ-B sinyali, sitokin sinyali, hücre dışı matriks (ECM) sinyalleri, β-katenin/ Wnt ve Notch yollarının da amplifikasyonundaki rolü bilinmektedir (Duronio & Xiong, 2013). Sinyal yollarının siklin D gen anlatımındaki indüksiyonu G1 fazından S fazına geçişi hızlandırır ki meme, kolon, glioma ve karaciğer dahil pek çok kanser türünde bu amplifikasyon belirlenmiştir (Donnellan & Chetty, 1998). Siklin protein anlatım düzeylerinin pek çok farklı kanser türünde arttığı belirlenmiştir. Sonuç olarak, siklin gen amplifikasyonu ve proteinin aşırı ekspresyonu, zamansız siklin ekspresyonu veya yanlış hücresel lokalizasyon, CDK'ların uygunsuz aktivasyonuna neden olur ve bu durum karsinogenez sürecinde önemli rol oynar (Peyressatre ve ark., (2015).

Retinoblastoma

G1 fazına girmiş hücrede yükselen siklin D molekülleri ile oluşan aktif siklin - CDK komplekslerinin birincil hedefi Rb olup bu protein birincil olarak nükleusta lokalizedir ve kromatin ile ilişki içindedir (Lee ve ark, 1987). Çok sayıda fosforilasyon bölgesi içerir ve defosforile, hipofosforile veya hiperfosforile formda olabilir. Defosforile haldeki Rb, E2F transkripsiyon faktörleri (E2F1 – E2F5) ile bağlanarak onların proliferasyon ile ilgili genlerin transkripsiyonunu indüklemesine engel olur, yani tümör baskılayıcı bir rolü

vardır. Hücre döngüsünde Rb ilk olarak erken G1'de siklin D - CDK4/6 kompleksi tarafından fosforile edilir, ileri G1'de ise siklin E - CDK2 tarafından ilave fosforilasyon ile hiperfosforile hale getirilir ki bu durumda E2F ile kompleks halde kalamaz (Dick ve ark., 2018). E2F serbest kaldığında S fazına giriş için gerekli temel proteinleri (siklin E, siklin A, cdc2 vb.) kodlayan genlerin anlatımını uyarır (Flatt & Pietenpol, 2000).

Mekanistik çalışmalar Rb'nin hücre döngüsünün düzenlemesi yanında çok sayıda fonksiyona sahip olduğunu ortaya çıkarmıştır. Bu işlevler; inflamasyonun, mitokondri ve metabolizmasının, otofajinin, apoptozun, köklülüğün (stemness), DNA onarımının ve kromatinin düzenlenmesini içerir (Dick ve ark., 2018). Daha da önemlisi, bu işlevler CDK'ya bağımlı E2F aracılığıyla gerçekleşen gen transkripsiyonu ve hücre döngüsü düzenlemesiyle bağlantılıdır (Benevolenskaya & Frolov, 2015). Bu nedenle Rb genindeki farklı mutasyonlar, hücre tipine göre kanserin başlangıç aşamasından metastatik evresine kadar farklı aşamalarında bu sürece katkı yapabilir (Schvartzman ve ark., 2010).

Rb protein fonksiyonundaki değişim, genetik veya epigenetik inaktivasyon ile olabileceği gibi siklin D veya CDK4/6'daki bir fonksiyon artışına ya da CDKi inaktivasyona neden olan durumlardan kaynaklanabilir ve sonuçta Rb üzerinden E2F aktivasyonu ile hücre döngüsünün kontrolünün bozulmasına ve hücre döngüsünün ilerlemesine neden olabilir (Dick ve ark., 2018; Kent & Leone, 2019).

CDKi

CDK'lar iki protein ailesi tarafından inhibe edilebilir: INK4 ailesi ve KIP ailesi (Gallorini ve ark., 2012). Bu proteinler hücre döngüsündeki regülatör rollerini genel olarak hücre döngüsünü uygun olmayan şartlar altında durdurarak gerçekleştirdikleri için tümör baskılayıcı bir rol oynarlar (Arslan ve ark., 2022). INK4 ailesi üyeleri olan; p16 (CDKN2A), p15 (CDKN2B), p18 (CDKN2C) ve p19 (CDKN2D), CDK4/6'ları inaktive ederek siklin D'ler ile kompleks oluşturmasını engeller, KIP ailesi üyeleri olan; p21 (CDKN1A), p27 (CDKN1B) ve p57 (CDKN1C) ise pek çok siklin D, E, A-CDK kompleksi ile heterotrimerik kompleksler oluşturarak hücre döngüsünün kontrolünde rol oynar (Roskoski, 2016, Bai ve ark., 2017). Örneğin p21, fizyolojik koşullar altında hem siklin D-CDK4 hem de siklin D-CDK6 kompleksleri ile etkileşime girer ve bunların erken G1'den orta S fazına kadar kinaz aktivasyonunu indükler (Sherr & Roberts, 1999), bunun yanında

geç G1'den S fazına kadar siklin A-CDK2 ve siklin E-CDK2 komplekslerinin aktivasyonunu inhibe eder (Rank ve ar., 2000).

Özellikle KİP ailesi üyelerinin karmaşık fonksiyonları hücre içinde tömör baskılayıcı ya da uyarıcı olabilmelerine alan tanır. Ama CDKi ailesi üyelerinden p16, p21, p27 ve p57'nin protein ekspresyonunun çok az ya da hiç olmaması pek çok kanserde rapor edilmiş ve daha az sağkalım ile ilişki olduğu belirlenmiştir (Peyressatre ve ark., 2015; Roskoski, 2016).

Hücre Döngüsü ile İlişkili Tedavi Stratejileri

Hücre döngüsünü düzenleyen anahtar proteinler olan CDK'ları hedeflemek, 1990'larda birçok ilaç şirketinin dikkatini çekmiş ve son 30 yılda kanser hücresi çoğalmasını engellemek için çok sayıda CDKi geliştirilmiştir (Vizirianakis ve ark., 2010). Olomusin, flavopiridol, rivisisilib ve roskovitin de dahil pek çok ilk nesil inhibitör olağanüstü antikanser aktivitesi sergilemiş ancak sınırlı seçicilikleri ve bağlantılı olarak önemli toksisite sergilemeleri onların terapötik kullanımlarını sınırlandırmıştır (Bai ve ark., 2017). Fakat alınan olumlu sonuçlara göre flavopiridol ve roskovitin için halen Faz I ve Faz II araştırmaları devam etmektedir (Mughal ve ark., 2023).

İlk nesil CDKi'lerin sitotoksisitesi ve düşük özgüllüğünün ardından 2. nesil CDKi'ler geliştirilmiş ancak yine sadece 3 tanesi (dinasisilib, AT7519 ve fadrasisilib) ileri klinik araştırmalara geçmeyi başarmış olup halen bu araştırmalar devam etmektedir (Mughal ve ark., 2023). Birinci ve 2. nesil CDKi'lerin çoğunun hedef seçiciliğinin düşük olması, etki mekanizmasının aydınlatılmasını zorlaştırmış ve klinik kullanımının gelişiminin önündeki en önemli engel olmuştur. Ek olarak, bu erken nesil CDKi'lerin çoğunun, CDK1 ve CDK9 gibi normal hücre proliferasyonu ve hayatta kalma için gerekli olan çok sayıda proteini hedef alması yanında kanserli ve normal hücre arasında seçiciliği olmaması da diğer önemli bir handikap olmuştur (Bai ve ark., 2017).

Üçüncü nesil CDKi'ler daha düşük toksisite ve CDK4 ve CDK6'ya karşı yüksek özgüllükleri ile umut verici klinik sonuçlar vermiş ve geleneksel tedavi stratejilerinde devrim yaratmıştır (Mughal ve ark., 2023). Palbosisilib, ribosisilib, ve abemasisilib CDK4 ve CDK6'nın ATP bağlanma bölgesine bağlanan, oral biyoyararlanıma sahip küçük moleküllü, düşük konsantrasyonlarda etkili inhibitörlerdir (Tripathy ve ark., 2017). Bu CDKi'ler 50'den fazla tümör türünde ve 300'den fazla klinik çalışmada araştırılmıştır (Fassl ve ark., 2022). İn vitro çalışmalar, FDA tarafından ilk onaylanan inhibitör olan palbosisilib'in CDK4 ve CDK6 üzerinde neredeyse

eşdeğer inhibisyon etkisine sahip olduğunu, abemasisilib ve ribosisilib'in ise CDK4'e karşı CDK6'dan daha güçlü inhibisyona sahip olduğunu göstermiştir (Zhang ve ark., 2021). Yüksek CDK4 özgüllüğü daha düşük nötropeniye ve toksisiteye neden olarak daha yüksek ve etkin dozların uygulanabilmesini sağlayarak tedavi açısından önemli bir avantaj sağlamıştır.

Gerçekleştirilen klinik öncesi ve klinik çalışmalar seçici CDK4/6 inhibitörlerinin çoklu malignitelerin ilerlemesini önemli ölçüde azaltabildiğini göstermiştir. Bu sonuçlara dayanılarak palbosisilib (2015 yılında), ribosisilib (2017 yılında), abemasisilib (2017 yılında) tek başlarına veya yerleşik tedavilerle kombinasyon halinde meme kanseri tedavisi için kullanılmak üzere FDA tarafından onaylanmıştır (Dhillon, 2015; Syed, 2017; Kim, 2017). Üç inhibitör de Rb proteininin fosforilasyonunu bloke ederek hücre döngüsünü G1'den S fazına geçişte etkili bir şekilde durdurabilir ve böylece Rb pozitif tümör hücrelerinin çoğalmasını engelleyebilir (Klein ve ark., 2018). Abemasisilib'in diğer iki CDKi'den daha yüksek bir CDK4 özgüllüğüne sahip olduğu ve çok daha düşük konsantrasyonlarda apoptozu ve hücresel yaşlanmayı teşvik ettiği belirlenmiştir (Corona & Generali, 2018). Abemasisilib HR+/HER2 ilerlemiş meme kanserindeki önemli klinik sonuçları nedeniyle (Kim, 2017), tek başına veya diğer yerleşik kanser tedavileriyle kombinasyon halinde farklı türde çoklu malignitelerde çeşitli faz I / II / III klinik denemelerinde araştırılmaya devam etmekte olup diğer iki CDKi de devam etmekte olan çok sayıdaki klinik çalışmada araştırılmaya devam etmektedir (Mughal ve ark., 2023).

En yeni 3. nesil CDKi olan trilasisilib'in geçici ve geriye dönüşlü G1 fazındaki geciktirici etkisi ile kemik iliği progenitör hücrelerini ve hematopoetik kök hücreleri koruyucu etkisinin belirlenmesi ile yetişkinlerde kemoterapinin neden olduğu miyelosüpresyon riskini azaltmak üzere FDA tarafından onay verilmiştir (Dhillon, 2021). Fakat bunun yanında farklı kanser türlerindeki etkinliği bilinmekte olup yeni kombine tedavi stratejileri ve etki mekanizmasının anlaşılması için klinik olarak araştırılmaya devam etmektedir (Mughal ve ark., 2023).

Son nesil CDKİ'ler klinik açıdan başarılı olmalarına rağmen, daha geniş kullanımlarının önünde, içsel veya kazanılmış direnç önemli bir engel oluşturuyor. İlgili direnç mekanizmalarında Rb'nin genetik kaybı veya mutasyonlarının, p16, siklin D1, siklin E1, E2F gibi hücre döngüsünün çeşitli temel düzenleyicilerinin amplifikasyonunun rolü bilinmektedir (Papadimitriou ve ark., 2022). Direnç mekanizmalarına ilişkin daha kapsamlı

araştırmalara, bu ilaç grubundan yararlanabilecek veya yararlanamayacak kişileri belirlemek için biyo-belirteçlere ve yeni ilaç kombinasyonlarının geliştirilmesine hala ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

Arslan G, Önkol T, Özçelik AB. (2022). Cyclin dependent kinase 4/6 and inhibitors. J. Fac. Pharm., 46(1), 193-208.

Bai J, Li Y, Zhang G. (2017). Cell cycle regulation and anticancer drug discovery. Cancer Biol. Med., 14(4), 348-362.

Benevolenskaya EV, Frolov MV. (2015). Emerging links between E2F control and mitochondrial function. Cancer Res., 75, 619-623.

Corona SP, Generali D. (2018). Abemaciclib: a CDK4/6 inhibitor for the treatment of HR+/HER2− advanced breast cancer. Drug Des. Dev. Ther., 12, 321.

Dhillon S. (2021). Trilaciclib: First approval. Drugs, 81(7), 867-874.

Dhillon, S. (2015). Palbociclib: First global approval. Drugs, 75, 543–551

Dick FA, Goodrich DW, Sage J, Dyson NJ. (2018). Non-canonical functions of the RB protein in cancer. Nat Rev Cancer, 18, 442-451.

Donnellan R, Chetty R. (1998). Cyclin D1 and human neoplasia. Molec. Pathol., 51(1), 1-7.

Duronio RJ, Xiong Y. (2013). Signaling pathways that control cell proliferation. Cold Spring Harb. Perspect Biol, 5(3), a008904.

Flatt PM, Pietenpol JA. (2000). Mechanisms of cell-cycle checkpoints: at the crossroads of carcinogenesis and drug discovery. Drug Metabolism Reviews, 32(3-4), 283-305.

Gallorini M, Cataldi A, di Giacomo V. (2012). Cyclin-dependent kinase modulators and cancer therapy. BioDrugs, 26, 377-391.

Gavet O, Pines J. (2010) Progressive activation of cyclinB1-Cdk1 coordinates entry to mitosis. Dev. Cell., 18(4), 533-543.

Kent LN, Leone G. (2019). The broken cycle: E2F dysfunction in cancer. Nat Rev Cancer, 19, 326-338.

Kim ES. (2017). Abemaciclib: First global approval. Drugs, 77(18), 2063-2070.

Klein ME, Kovatcheva M, Davis LE, Tap WD, Koff A. (2018). CDK4/6 inhibitors: the mechanism of action may not be as simple as once thought. Cancer Cell, 34, 9-20.

Lee WH, Shew JY, Hong FD, ve ark. (1987). The retinoblastoma susceptibility gene encodes a nuclear phosphoprotein associated with DNA binding activity. Nature, 7329(6140), 642-645.

Malumbres M, Barbacid M. (2009) Cell cycle, CDKs and cancer: a changing paradigm, Nat. Rev. Cancer, 9(3), 153-166.

Malumbres M, Harlow E, Hunt T, ve ark. (2009). Cyclin-dependent kinases: a family portrait. Nat Cell Biol., 11, 1275-1276.

Malumbres M. (2014). Cyclin-dependent kinases. Genome Biol., 15, 122.

Morrison DK. (2012). MAP kinase pathways. Cold Spring Harb Perspect Biol., 4, 011254.

Mughal MJ, Bhadresha K, Kwok HF. (2023). CDK inhibitors from past to present: A new wave of cancer therapy. Semin Cancer Biol., 88, 106-122.

Papadimitriou MC, Pazaiti A, Iliakopoulos K, Markouli M, Michalaki V, Papadimitriou CA. (2022). Resistance to CDK4/6 inhibition: Mechanisms and strategies to overcome a therapeutic problem in the treatment of hormone receptor-positive metastatic breast cancer. Biochim. Biophys. Acta Mol. Cell Res., 1869(12), 119346.

Pardee AB. (1974). A restriction point for control of normal animal cell proliferation. Proc Natl Acad Sci USA, 71,1286-1290.

Peyressatre M, Prével C, Pellerano M, Morris MC. (2015). Targeting cyclin-dependent kinases in human cancers: from small molecules to peptide inhibitors. Cancers, 7, 179-237.

Rank KB, Evans DB, Sharma SK. (2000). The N-terminal domains of cyclin-dependent kinase inhibitory proteins block the phosphorylation of cdk2/cyclin e by the cdk-activating kinase. Biochem. Biophys. Res. Commun., 271, 469-473.

Roberts JM, Koff A, Polyak K, ve ark. (1994). Cyclins, Cdks, and cyclin kinase inhibitors. Cold Spring Harbor Symp. Quant. Biol., 59, 31-38.

Roskoski R. (2016). Cyclin-dependent protein kinase inhibitors including palbociclib as anticancer drugs. Pharmacological Research, 107, 249-275.

Sanchez I, Dynlacht BD. (2005). New insights into cyclins, CDKs, and cell cycle control. Seminars in Cell & Developmental Biology, 16, 311-321.

Sanchez-Vega F, Mina M, Armenia J, ve ark. (2018). Oncogenic signaling pathways in the cancer genome atlas. Cell, 173(2), 321-337.

Schvartzman JM, Sotillo R, Benezra R. (2010). Mitotic chromosomal instability and cancer: mouse modelling of the human disease. Nat. Rev. Cancer, 10, 102-115.

Sherr CJ, Roberts JM. (1999). Cdk inhibitors: Positive and negative regulators of g1-phase progression. Genes Dev., 13,1501-1512.

Sherr CJ. (1999). Cancer cell cycles. Science, 274, 1672-1677.

Syed YY. (2017). Ribociclib: First global approval. Drugs, 77(7), 799-807.

Vizirianakis IS, Chatzopoulou M, Bonovolias ID, Nicolaou I, Demopoulos VJ, Tsiftsoglou AS. (2010). Toward the development of innovative bifunctional agents to induce differentiation and to promote apoptosis in leukemia: clinical candidates and perspectives. J. Med. Chem., 53, 6779-810.

Wang Z. (2021). Regulation of cell cycle progression by growth factor-induced cell signaling. Cells, 10(12), 3327.

Zhang M, Zhang L, Hei R, ve ark. (2021). CDK inhibitors in cancer therapy, an overview of recent development. Am. J. Cancer Res., 11(5), 1913-1935.

HEPATOSELLÜLER KARSİNOMDA TRANSARTERYEL RADYOEMBOLİZASYON (TARE)

Gözde MÜTEVELİZADE

- Kurum Bilgisi: Nükleer Tıp, Tıp Fakültesi, Celal Bayar Üniversitesi, Manisa/TÜRKİYE
- ORCID: 0000-0001-5986-8777
- Mail: gozdemutevelizadee@gmail.com

GİRİŞ

GLOBOCAN 2020 verilerine göre karaciğer kanseri dünya genelinde en yaygın görülen altıncı kanserdir ve kansere bağlı mortalite nedenleri arasında üçüncü sırada yer alır (Sung ve ark., 2021). Hepatoselüler karsinom (HCC), karaciğer kanseri vakalarının yaklaşık %90'ını oluşturur ve 2025 yılına kadar bir milyondan fazla vaka insidansı bildirileceği tahmin edilmektedir (Llovet ve ark., 2021). HCC tanısı alan hastaların %80'inden fazlasında altta yatan siroz vardır. Kronik karaciğer hasarına sebep olan herhangi bir etiyolojiye bağlı gelişen siroz HCC için majör risk faktörüdür. HCC için en belirgin risk faktörleri Hepatit B, Hepatit C, alkol, aflatoksin, Tip 2 Diyabet ve sigara'dır (Bosetti ve ark., 2014).

Hepatosellüler karsinomda mevcut tedavi seçenekleri küratif ve küratif olmayan girişimler olarak iki grupta değerlendirilir. Küratif tedaviler, cerrahi rezeksiyon, karaciğer transplantasyonu (tx), termal ablasyonu (RF veya MWA) içerirken, küratif olmayan tedaviler, TAKE (Transarteryel Kemoembolizasyon), TARE (Transarteryel Radyoembolizasyon) ve SBRT'dir (Stereotaktik Vücut Radyoterapisi). Transplantasyon veya cerrahi rezeksiyon en ideal tedavi olmakla birlikte az sayıda hastaya uygulanabilmekte ve hastaların çoğu tanıda ileri evrede tanı almaktadır (Yakupoğlu, 2019).

HCC de farklı evreleme sistemleri kullanılsa da BCLC (Barcelona Clinic Liver Cancer), prognostik tahmin ve tedavi belirleme için yaygın olarak kabul edilen evreleme sistemidir. İlk olarak 1999 yılında kullanılmaya başlanmış olup, 2022 yılında son versiyona güncellenmiştir (Reig ve ark., 2022). BCLC kılavuzuna göre rezeksiyona veya ablasyona uygun olmayan erken evre hastalarda, orta evrede TAKE'ye alternatif olarak veya portal ven trombozu (PVT) varlığında TARE uygulanabilmektedir. Lokal tedavi seçenekleri arasında son yıllarda kendine geniş bir yer bulan radyoembolizasyon etkili ve güvenli bir lokal tedavi yöntemidir. Radyoembolizasyon, tümörde lokal kontrol sağlayarak, rezeksiyon ve transplantasyona hazırlama ve evre düşürme şeklinde veya küratif amaçlı olarak HCC tedavisinde her geçen gün artan bir değere sahiptir (Serper ve ark., 2017; Reig ve ark., 2022).

Transarteryel Radyoembolizasyon Genel Bilgiler

Transarteryel Radyoembolizasyon tedavisi Y-90 içeren mikron boyutundaki partiküllerin (radyomikroküre) anjiografi ile intra-arteryel olarak primer veya metastatik karaciğer tümörlerine uygulanmasıdır. Normal karaciğer parankiminin beslenmesi %75 oranında portal venden, %25 oranında hepatik arterden gerçekleşir. Ancak tümör neoanjiyogenezisine bağlı olarak karaciğer malignitelerinde kan akımının yaklaşık %90'ı hepatik arterden sağlanır. Dolayısıyla hepatik arter yolu ile kullanılan her ajan sağlıklı karaciğer hücresinden çok daha yüksek oranda malign hücrelere gider. Bu sebepten temelde TARE, direkt tümöre yönelik lokal tedavi sağlayan, tümöral dokuyu oldukça yüksek radyasyon dozuna maruz bırakan ancak buna rağmen normal karaciğer parankimini koruyan ve düşük toksisiteye sahip bir tedavi modalitesidir (Bozkurt, 2019).

TARE tedavisinde, β emisyonuna sahip, fiziksel yarı ömrü 64.2 saat, maksimum enerjisi 2.24 MeV, ortalama enerjisi 0.94 MeV, doku penetrasyonu 2.5 mm (max 11 mm) olan Yitrium-90 (Y-90) en sık kullanılan radyonükliddir (Westcott ve ark., 2016). İlk olarak 1965 yılında çölyak arterden Y-90 uygulanımı tanımlanmış, 4 olguda bu tedavi yöntemi kullanılmış, sonuç olarak minimal komplikasyon ve semptomatik iyileşmeden bahsedilmiştir (Ariel, 1965). 1979 yılında, kolon kanseri karaciğer metastazlı 25 olguda resin mikroküreler ile intra-arteryel Y-90 tedavisi sonucunda 17 olguda tümör boyutunda objektif küçülme saptanmıştır (Grady, 1979).

Transarteryel Radyoembolizasyon ve HCC

Y-90 TARE'nin HCC tedavisindeki rolü öncelikli olarak PVT'li hastalarda bildirilmiştir. Çünkü PVT varlığında TAKE süperselektif yapılmadığı taktirde kontrendike kabul edilebilmektedir. PVT var ise TAKE uygulandığında, karaciğer yetmezliği gelişebilir. TARE'nin bir diğer üstünlüğü de post-embolizasyon sendromunun ve enfeksiyon riskinin TAKE'ye kıyasla oldukça az görülmesidir (Salem ve ark., 2004). TARE'de radyasyona bağlı DNA'da tek veya çift sarmal kırılmalar olabileceği gibi, dolaylı olarak hücre içinde serbest radikallerin birikmesi, mitokondrial membranın hasar görmesi, ve malign hücrelerin apopitozisi ile de sonuçlanabilir. Tümör dokusunda radyomikroküre birikimi, normal karaciğer dokusuna oranla daha çoktur. Bu tedavide amaç sağlıklı karaciğer dokusunu koruyarak hedefe yönelik tedaviyi gerçekleştirmektir. TAKE'de çapları 40-

500 µm olan parçacıklar kullanılarak hücre ölümü sağlanırken TARE'de kullanılan ve çapları 20 ile 60 µm arasında değişen mikroküre lerin embolizan etkisi minimal düzeydedir (Fidelman &Kerlan 2015; Westcott ve ark., 2016).

TARE'nin en önemli avantajlarının başında son yıllarda gündemde olan kişiselleştirilmiş tedavi uygulamalarına son derece uygun olmasıdır. TARE'de hasta seçiminde, tedavi planlaması aşamalarında ve tedavi sonrası takip sürecinde her hastaya özgü bireyselleştirilmiş yaklaşım benimsenmektedir. Günümüzde TARE tedavisinde kullanılan iki tip mikroküre vardır. Bunlar cam ve resin mikroküre lerdir. Aralarında yapısal farklılıklar olmasına rağmen yapılan çalışmalar sağkalım açısından aralarında önemli bir fark gösterememiştir (Van Der Gucht ve ark., 2017; Villalobos ve ark., 2023). En önemli fark cam küre lerin Y-90 dozunun çok daha yüksek, enjekte edilen partikül sayısının ve küre çaplarının daha düşük olmasıdır. Bu nedenle cam mikroküre lerin embolizan etkisi daha azdır.

Transarteryel Radyoembolizasyon Uygulaması

HCC'de radyomikroküre tedavisi için uygun hasta grupları ENRY Analizi ile seçilir. Buna göre, TAKE için uygun ancak TARE'dan daha fazla yarar görecek hastalar, karaciğerdeki malign nodül sayısı 5'den az olanlar, bilober hastalığı olanlar, TAKE'ye yanıt vermeyen hastalar ve PVT'li hastalar TARE için değerlendirmeye alınırlar (Sangro ve ark., 2011). Daha önceden TAKE yapılmış olmak TARE için bir kontrendikasyon değildir (Kim, 2017).

TARE öncesinde hastalardan detaylı bir laboratuar incelemesi istenir. Özellikle karaciğer fonksiyon testleri, serum albümin ve total bilirubin düzeyleri oldukça önemlidir. TARE için mutlak kontrendikasyonlar: Asit, klinik karaciğer yetmezliği ve gebelik olarak sayılabilir. Laboratuar sonuçları ve konvansiyonel görüntüleme yöntemleri ile uygun bulunan hastalar hepatik anjiografi ve hepatik arter perfüzyon sintigrafisi ile değerlendirilir (Kim, 2017; Kolligs ve ark., 2022).

TARE tedavisi, ön hazırlık aşamalarını içeren bir algoritmaya sahiptir. Öncelikle visseral anatomiyi, tümörün perfüzyon karakteristikleri, hepatik dolaşım ve anatomik varyasyonları belirlemek amacıyla hepatik anjiografi yapılır. Anjiografi ile gerekirse ekstrahepatik damarlar oklüde edilir. Daha sonra anjiografi ile tedavi için uygun kateter pozisyonu belirlenerek Tc-99m Makroagregat albümin (MAA) enjekte edilir. MAA enjeksiyonunu takiben optimal olarak 1-2 saat içerisinde gama kamera ile tüm vücut, toraks ve abdomen hepatik arter perfüzyon sintigrafisi görüntüleri alınır. MAA

Sintigrafisi bir şekilde tedavi simülasyonu olarak da tanımlanabilir. Bu tetkik ile akciğer şant oranı, ekstrahepatik organ vizüalizasyonu ve tedavi dozu planlama gerçekleştirilir. MAA sintigrafisi ile elde edilen görüntülerden akciğer ve karaciğere ait sayımlar elde edilerek akciğer şant oranı hesaplanır. Elde edilen pulmoner şant yüzdesi %10'un altında ise tedavi ve planlanan doz açısından bir sorun yoktur. Eğer şant oranı %10-20 arasında ise tedavide verilecek olan doz azaltılır. Ancak şant oranı %20'den fazla ise radyasyon pnömonisi ve kalıcı fibrotik değişiklikler gelişme riski nedeniyle TARE tedavisi kontrendikedir. Benzer şekilde anjiografi ile saptanan vasküler anomaliler veya MAA sintigrafisinde izlenen ve düzeltilemeyen gastrointestinal (mide, barsak veya pankreas) şantların varlığı da tedavi açısından kontrendikasyondur (Kallini ve ark., 2017; Bozkurt, 2019).

Transarteryel Radyoembolizasyon Komplikasyonları

TARE ye bağlı intrahepatik ve ekstrahepatik bazı komplikasyonlar da gelişebilir. En sık görülen komplikasyon karın ağrısı, yorgunluk, hafif ateş ve mide bulantısı ile seyreden postradyoembolizasyon sendromudur. En sık görülen yan etki olarak belirtilmekte olsa da TAKE'ye kıyasla daha nadir görülmektedir (Kim, 2017). Genellikle hafif seyirli olup, 1-2 hafta içinde klinik düzelme görülür. Bunun yanısıra, gastrointestinal komplikasyonlar, radyasyon pnömonisi, radyasyon hepatiti ve radyasyon kolesistiti gibi komplikasyonlar da görülebilir (Carr ve ark., 2010).

Hastalar tedavi sonrası kanama kontrolü ve akut yan etkiler için ilk 24 saat yakın takip edilir. TARE tedavisinin en sık görülen yan etkileri: sağ üst kadranda ve epigastriumda ağrı, yorgunluk, transaminazlarda ve bilirubin düzeylerinde geçici yükseklik, bulantı-kusma ve ateş'tir. Bu olası yan etkilerden dolayı hastalara tedavi öncesi ve sonrası antiemetik, analjezik ve mide koruyucu ilaçlar verilebilir. Daha sonra merkezden merkeze değişiklik göstermekle birlikte 1-2 hafta aralıklarla biyokimyasal ve hematolojik testler yapılır. TARE tedavisi ile tümörde nekroz gelişmesi beklendiği için kontrol görüntülemelerin anatomik değil fonksiyonel görüntüleme yöntemleri ile yapılması önerilir. Tedaviden 1-3 ay sonra hasta tedavi yanıtı değerlendirme amacıyla Pozitron emisyon tomografisi/Bilgisayarlı tomografi (PET/BT) ve Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG) ile değerlendirilmelidir (Yakupoğlu, 2019).

SONUÇ

TARE planlanan tüm hastalar klinik muayene ve laboratuvar testlerinin yanı sıra kapsamlı bir anjiyografik değerlendirme ile değerlendirilmelidir. Hali hazırda birçok tedavi modalitesi denenmiş son dönem hastalara TARE yapılmakla birlikte her geçen gün daha çok sayıda erken evrelerde cerrahiye/transplantasyona hazırlık aşamalarında olan hastalar değerlendirmeye alınmaktadır. TARE, kemoembolizasyona kıyasla daha uzun progresyonsuz sağkalım süresine, karaciğer nakli için tümörleri küçültme yeteneğine, daha az post-embolizasyon sendromuna ve daha kısa hastanede kalış süresine sahip olduğundan, rezeke edilemeyen HCC tedavisinde güvenli ve etkili bir tedavi yöntemidir.

KAYNAKLAR

Ariel IM. (1965). Treatment of inoperable primary pancreatic and liver cancer by the ıntra-arterial administration of radioactive isotopes (Y-90 radiating microspheres). Ann Surg 162:267-278.

Bosetti C, Turati F, La Vecchia C. (2014). Hepatocellular carcinoma epidemiology. Best Pract Res Clin Gastroenterol. Oct;28(5):753-70. doi: 10.1016/j.bpg.2014.08.007.

Bozkurt MF. (2019). Radioembolization: Personalized Treatment and Protection from Side Effects. Nucl Med Semin 5:122-130. doi:10.4274/nts.galenos.2019.0016.

Carr BI, Kondragunta V, Buch SC, Branch RA. (2010). Therapeutic equivalence in survival for hepatic arterial chemoembolization and yttrium 90 microsphere treatments in unresectable hepatocellular carcinoma: a two-cohort study. Cancer. Mar 1;116(5):1305-14. doi: 10.1002/cncr.24884.

Fidelman N, Kerlan RK Jr. (2015). Transarterial Chemoembolization and (90)Y Radioembolization for Hepatocellular Carcinoma: Review of Current Applications Beyond Intermediate-Stage Disease. AJR Am J Roentgenol. Oct;205(4):742-52. doi: 10.2214/AJR.15.14802.

Grady ED. (1979). Internal radiation therapy of hepatic cancer. Dis Colon Rectum 22:371-375.

Kallini JR, Gabr A, Hickey R ve ark. (2017). Indicators of Lung Shunt Fraction Determined by Technetium-99 m Macroaggregated Albumin in Patients with Hepatocellular Carcinoma. Cardiovasc Intervent Radiol. Aug;40(8):1213-1222. doi: 10.1007/s00270-017-1619-z.

Kim HC. (2017). Radioembolization for the treatment of hepatocellular carcinoma. Clin Mol Hepatol. Jun;23(2):109-114. doi: 10.3350/cmh.2017.0004.

Kolligs F, Arnold D, Golfieri R ve ark. (2022). CIRT Principal Investigators. Factors impacting survival after transarterial radioembolization in patients with hepatocellular carcinoma: Results from the prospective CIRT study. JHEP Rep. Nov 25;5(2):100633. doi: 10.1016/j.jhepr.2022.100633.

Llovet JM, Kelley RK, Villanueva A ve ark. (2021). Hepatocellular carcinoma. Nat Rev Dis Primers. 7(1):6. doi:10.1038/s41572-020-00240-3.

Reig M, Forner A, Rimola J ve ark. (2022). BCLC strategy for prognosis prediction and treatment recommendation: The 2022 update. J Hepatol. Mar;76(3):681-693. doi: 10.1016/j.jhep.2021.11.018.

Salem R, Lewandowski R, Roberts C ve ark. (2004). Use of Yttrium-90 glass microspheres (TheraSphere) for the treatment of unresectable hepatocellular carcinoma in patients with portal vein thrombosis. J Vasc Interv Radiol. Apr;15(4):335-45. doi:10.1097/01.rvi.0000123319.20705.92.

Sangro B, Carpanese L, Cianni R ve ark. (2011). European Network on Radioembolization with Yttrium-90 Resin Microspheres (ENRY). Survival after yttrium-90 resin microsphere radioembolization of hepatocellular carcinoma across Barcelona clinic liver cancer stages: a European evaluation. Hepatology. Sep 2;54(3):868-78. doi: 10.1002/hep.24451.

Serper M, Taddei TH, Mehta R ve ark. (2017). VOCAL Study Group. Association of Provider Specialty and Multidisciplinary Care With Hepatocellular Carcinoma Treatment and Mortality. Gastroenterology. Jun;152(8):1954-1964. doi: 10.1053/j.gastro.2017.02.040.

Sung H, Ferlay J, Siegel RL ve ark. (2021). Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. CA Cancer J Clin. May;71(3):209-249. doi: 10.3322/caac.21660.

Van Der Gucht A, Jreige M, Denys A ve ark. (2017). Resin Versus Glass Microspheres for ^{90}Y Transarterial Radioembolization: Comparing Survival in Unresectable Hepatocellular Carcinoma Using Pretreatment Partition Model Dosimetry. J Nucl Med. Aug;58(8):1334-1340. doi: 10.2967/jnumed.116.184713.

Villalobos A, Arndt L, Cheng B ve ark. (2023). Yttrium-90 Radiation Segmentectomy of Hepatocellular Carcinoma: A Comparative Study of the Effectiveness, Safety, and Dosimetry of Glass-Based versus Resin-Based Microspheres. J Vasc Interv Radiol. Jul;34(7):1226-1234. doi: 10.1016/j.jvir.2023.02.030.

Westcott MA, Coldwell DM, Liu DM, Zikria JF. (2016). The development, commercialization, and clinical context of yttrium-90 radiolabeled resin and glass microspheres. Adv Radiat Oncol. Aug 18;1(4):351-364. doi: 10.1016/j.adro.2016.08.003.

Yakupoğlu A. (2019). Assessment of Radioembolization Treatment Response: Standardization, Tips & Tricks. Nucl Med Semin 5:131-138. doi:10.4274/nts.galenos.2019.0017.

TORCH ENFEKSİYONLARINA GENEL BAKIŞ

Fatih Mehmet AKILLI

- Kurum Bilgisi: Sincan Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Ankara/TÜRKİYE
- ORCID: 0000-0001-8541-7742
- Mail: drmehmetakilli@gmail.com

Beste AKILLI

- Kurum Bilgisi: Bilkent Şehir Hastanesi, Ankara/TÜRKİYE
- ORCID: 0000-0002-1025-9804
- Mail: donmezbeste2722@gmail.com

1.TORCH Enfeksiyonları ve Önemi

TORCH grubu enfeksiyonlar, intrauterin hayatta veya postpartum dönemde anneden bebeğe geçebilen viral, bakteriyel veya parazitik enfeksiyonları tanımlayan mikroorganizmalardır. "TORCH" kısaltması şu enfeksiyonları ifade etmektedir.

T: Toxoplasmosis (*Toxoplasma gondii*)

O: Other (Diğer enfeksiyonlar *Treponema pallidum, Hepatit B virüsü,HIV*)

R: Rubella (Kızamıkçık)

C: Cytomegalovirus (Sitomegalovirüs)

H: Herpes Simplex Virus (Herpes Simpleks Virüs)

Bu enfeksiyonlar, özellikle gebeliğin ilk trimesterde önemlidir ki bu dönem fetusun organlarının geliştiği ve olgunlaştığı kritik bir dönemdir. Bu nedenle, gebelik sırasında bu enfeksiyonlardan korunmak ve tespit edilirse tedavi olunması gereken enfeksiyonlardır. Bebeğe geçen TORCH enfeksiyonları, postpartum dönemde, doğumsal anomaliler, zeka geriliği, işitme kaybı ve diğer komplikasyonlara neden olabilir. Konjenital enfeksiyonlarla ilişkili diğer patojenler arasında insan immün yetmezlik virüsü (HIV), parvovirüs ve su çiçeği virüsü bulunur (Jaan ve ark, 2023)

Gebelik sırasında TORCH enfeksiyonlarından korunmak için veya tespit edilirse nasıl tedavi edileceğinin anahtarları şunlardır:

1.2. Prenatal Bakım

Gebelik sırasında düzenli prenatal bakım, TORCH enfeksiyonları ve diğer sağlık sorunlarının tespiti ve yönetimi açısından oldukça elzemdir.

1.3. Aşılar

Rubella(kızamıkçık) aşısı gibi bazı TORCH enfeksiyonlarına karşı aşılar vardır. Gebelik öncesi veya gebelik sırasında aşıları yaptırmak, bebeği korumak için önemlidir.

1.4. Hijyen

Toxoplasmosis gibi bazı enfeksiyonlar, toprak, evcil hayvan dışkısı veya kontamine yiyecekler yoluyla bulaşabilir. Bu nedenle, hijyen kurallarına uymak, hamilelik sırasında bu enfeksiyonlardan korunmanın önemli bir parçasıdır.

1.5. Cinsel Yolla Bulaşan Enfeksiyonlardan Korunma

Herpes Simplex Virüs gibi cinsel yolla bulaşan enfeksiyonlardan (CYBE) korunmak, gebelik sırasında TORCH enfeksiyonlarının önlenmesinde önemlidir. Cinsel yolla bulaşan enfeksiyonlar hem anne hem de bebek için risk oluşturabilir.

2.1. Epidemiyoloji

Maternal CMV ve toksoplazmoz insidansı 1000 doğumda 2 ile 10 arasında değişmektedir (Clin Obstet Gynecol. 1999 Mart; 42). Kızamıkçık, aşısız gebelerin olduğu ülkelerde yaygındır, ancak Amerika Birleşik Devletleri'nde global aşılama programları ile yurtdışından ziyaretler ve göç nedeniyle artış raporlanmaktadır. HSV virüsünün 2 tipi yaygın görülmektedir. Bunlardan HSV-2 daha çok genital bölgede enfeksiyona neden olup, maternofetal bulaş söz konusudur. Herpes virüsler için insanlar doğal rezervuardırlar. Toksoplazmozis için risk faktörleri arasında evcil ev hayvanlara, kedilere maruz kalma veya az pişmiş et veya pastörize edilmemiş süt ürünleri gibi paket gıdaların tüketilmesiyle bulaş olmaktadır (McLeod ve ark,2000; Rehman ve ark,2020).

3.1 Patogenez

T. gondii için kediler kesin konaktır. Zorunlu hücre içi olan bu enfestasyonda bulaş ookistlerinin bulaşması, enfekte olmuş dokunun yutulması veya dışkı parçacıklarının solunması yoluyla olmaktadır. Transplasental bulaş sonrası konjenital toksoplazmoz en sık hamileliğin üçüncü trimesterinde görülür (Saso ve ark,2020)

Ookistler oral yoldan alındıktan sonra gastrointestinal lenfatikler yoluyla yayılır. Akut enfeksiyonların çoğu asemptomatik olmakla birlikte yaklaşık %15 olguda semptomatiktir. Kuluçka süresi ortalama 1-2 haftadır.

3.2 Konjenital Enfeksiyon

Maternal bulaş sonrası fetal bulaş riski yaklaşık %40'tır. Fetal bulaş 3.trimesterde ilk trimesterlere göre daha yüksektir. Gebeliğin ilerlemesiyle fetal bulaş riski artarken ağır fetal hastalık riski azalmaktadır. Erken dönemde abortus, nörolojik patolojiler ve neonatal hastalık riski vardır.

3.2.1. Tanı yöntemleri

İdentifikasyon için doku veya vücut sıvıları kullanılabilir. Sabin-Feldman boya testi, indirekt floresan antikor testi ve aglütinasyon testleri gibi serolojik testler kullanılabilir. Gebelikte şüpheli durumda avidite testi ile

kronik enfeksiyon, akut enfeksiyon ayrımı yapılabilir. Konjenital enfeksiyon şüphesinde PZR ile vücut sıvılarında protozoa aranabilir (Smith, J. (2020). McGraw-Hill Education).

3.3. Konjenital Toksoplazmoz

Gebelikte etkenin bulaşı ile oluşan ve çoğunlukla asemptomatik seyreden enfeksiyondur. Hamilelikten 6-8 hafta önce enfeksiyon geçiren gebelerde görülmektedir. İmmünsüpresif gebelerin çocuklarında da görülebilmektedir. Hamile kadının semptomatik olmasından bağımsız konjenital enfeksiyon görülebilir. Konjenital toksoplazma için gebeliğin hangi trimesterinde aldığına bağlı olarak şiddeti değişmektedir. İlk trimesterde enfekte gebelerin yaklaşık %25'inde konjenital toksoplasma görülmektedir. Sonuçta spontan abortus ve ölü doğum görülebilir. Sonraki trimesterlerde enfeksiyon riski artsa da ağır seyretme olasılığı azalır. Belirtilerin ne zaman ortaya çıkacağı net bilinmese de koryoretinit, mental reterdasyon, ensefalit, sarılık, anemi, döküntü, trombositopeni, hidrosefali, intrakranial kalsifikasyonlar ve hepatospleomegali görülebilir.

3.4. Konjenital kızamıkçık sendromu

Gebeliğinde Rubella ile enfekte olan gebelerin çocuklarında görülebilen bir dizi patolojileri tanımlamaktadır. Düşük doğum ağırlığı, glokom, hepatosplenomegali, katarakt, konjenital kalp hastalığı (patent duktus arteriosus ve ventriküler septal defekt) ve peteşiyal döküntü bunlardan bazılarıdır. Konjenital sensörinöral işitme kaybı bu olgularda çok yaygındır (Grant ve ark, 2019).

3.5. Konjenital sitomegalovirüs

Sitomegalovirus (CMV), herpesvirus ailesinden çift iplikli DNA'ya sahip zarflı bir virüstur. CMV, lenfotropik bir virüs olup, intranükleer ve intrasitoplazmik inklüzyon cismi yapabilmektedir. Konjenital CMV enfeksiyon prevalansı toplumlararası ve hatta aynı toplum içinde dahi oransal farklılık göstermektedir. Canlı doğumların ortalama %0.2'si ile %2.2'sinde konjenital CMV enfeksiyonu görülmektedir (Barbi M ve ark, 2006). Türkiye CMV seroprevalansı yüksek olan ülkelerden biridir. Ülkemizde yapılan çalışmalarda %85-%90 arasında bildirilmektedir.

CMV için tek rezervuar insandır. Vertikal veya horizontal yolla enfeksiyon gelişebilmektedir. Konjenital CMV enfeksiyonunun en sık görülen klinik belirtileri arasında sarılık, hepatomegali, splenomegali ve

peteşi yer almaktadır. Bu bulgular etkilenen çocukların yaklaşık üçte ikisinde gözlemlenir (Fowler ve ark, 1992)

3.5.1. Konjenital CMV tanısı

CMV enfeksiyonunun intrauterin dönemde tanısına yönelik yapılan yöntemlerden amniyotik sıvıda ve kordosentezle alınan fötal kan örneklerinde kantitatif PZR gibi yöntemlerin hiçbirisi %100 doğrulukla saptayamaz. İntrakranial kalsifikasyon konjenital toksoplazma ve CMV enfeksiyonlarında görülmektedir. Konjenital CMV tanısında en güvenilir yöntem, bebeğin idrarında veya tükürük sıvısında virüsün saptanmasıdır. Postpartum 14 gün içerisindeki pozitif sonuçlar enfeksiyonun intrauterin dönemde geçirildiğini gösterir (Ross ve ark, 2005).

CMV, hücre kültürü embriyo akciğer fibroblast dokusunda en iyi ürer. Matriks proteinlerinden pp65 saptamaya yönelik yöntemler ise duyarlılığı yüksek ve hızlı sonuç verebilen tanı yöntemleridir.

3.6. Kojenital Herpes simpleks virüsü (HSV)

HSV herpesvirüs ailesinin alfaherpesvirinae alt ailesindendir. DNA'lı ve ikisohedral simetrili kapsidlidir. Dorsal kök gangliyonlarında latent kalarak reaktive olabilir. Yenidoğanlarda herpes HSV ciddi morbidite ve mortalite ile sonuçlanabilmektedir. HSV infeksiyonu yenidoğanın doğum sırasında doğum kanalından geçişinde alınmaktadır. Genellikle doğum sırasında 2 ile 4 hafta arasında değişebilen bir inkübasyon süresinden sonra HSV infeksiyonu birkaç şekilde kendini gösterebilmektedir. Visseral organ tutulumu ile seyreden yaygın hastalık, santral sinir sistemi tutulumu, deri, göz ve/veya ağız tutulumu ile ortaya çıkabilmektedir. Yenidoğan HSV infeksiyonu tanısı yaşamın birinci haftasında bir yenidoğanda huzursuzluk, letarji, ateş veya kötü beslenme şikayetleri olması halinde HSV infeksiyonundan şüphe edilmelidir. Tanı, kan, beyin-omirilik sıvısı, idrar, gözler, burun veya muköz membranlardan yapılacak kültür ile konulabilmektedir. Bu nedenle Yenidoğan HSV şüphesi olan tüm hastalar dikkatli incelenmelidir. Sepsis şüphesiyle yaklaşıp tüm tetkikler detaylı irdelenmelidir. Ağızdan, nazofarinksten, konjonktivadan ve anüsten sürüntü alınmalıdır. Veziküler döküntülerden örnek alınmalı PZR için gönderilmelidir. Karaciğer fonksiyon testleri istenmelidir. İşitme testleri mutlaka yapılmalıdır (Pinninti ve ark, 2014).

3.7. Konjenital HIV enfeksiyonu

İnsan immün yetmezlik virüsü (HIV), retroviridae ailesinden lentivirüs cinsinde yer alan sitopatik etkili bir enfeksiyon etkenidir. Tek sarmallı pozitif polariteli zarflı RNA'lı virüstür. CD4+ lenfositleri hedef alan lenfositlere girdikten sonra, viral RNA, ters transkriptazı sayesinde çift sarmallı DNA'ya dönüştürür. Daha mortal seyreden HIV-1 ve Batı Afrika'da daha çok görülen HIV-2 latent kalabilen alt tipleridir (Capriotti ve ark. 2018). Antiretroviral tedavi ile büyük başarı alınan konjenitel HIV enfeksiyonu intrapartum dönemde bulaşabileceği gibi süt ile de geçebilen taranması gereken mikroorganizmalardandır.

3.8. Konjenital Sifiliz

Spiroketler prokaryot alemindendir. Laboratuvarda üretilmeleri zordur. Ülkemizde sifiliz Avrupadan gelen anlamında(frenkten) frengi adıyla da bilinir. Konjenital sifiliz önemli bir halk sağlığı sorunudur. *Treponema pallidum* adlı spiroket ile oluşan dikey bulaşabilen(anneden-bebeğe), fetüsde konjenital enfeksiyona yol açarak abort, kutanöz rashlar ve iç organları etkileyebilen enfeksiyondur (Rowley ve ark, 2019).

3.8.1. Epidemiyoloji

Dünya Sağlık Örgütü, her yıl yaklaşık 2 milyon gebenin sifiliz ile enfekte olduğunu ve konjenital sifiliz görülme sıklığının yaklaşık 700.000 ile 1,5 milyon olduğunu tahmin etmektedir. Gebelikte geçirilen sifiliz, gelişmekte olan ülkelerde yılda yaklaşık 650.000 fetüsün ve yenidoğanın ölümüne neden olmaktadır (Temmerman ve ark, 2000).

3.8.2. Gebelikte sifiliz

Primer, sekonder, tersiyer sifiliz veya latent sifiliz şeklinde görülebilir. Gebelikte fetuse bulaş ihtimali en çok primer ve sekonder sifilizde görülmektedir. Sekonder sifilizin en sık görülen semptomu ciltte ve mukozada geniş çapta özellikle tipik olarak avuç içi ve ayak tabanlarında görülen döküntüdür. En sık makülopapüler (%50-70), papüler (%12), maküler (%10) ve halka şeklinde papülerdir (%6-14) (Chapel ve ark, (1980).

Konjenital sifiliz tanısı anneden fetusa geçen nontreponemal ve treponemal immünoglobulin G (IgG) antikorları nedeniyle özellikle yenidoğanlarda (<30 gün) serolojik testlerin yorumlanmasını zorlaştırmaktadır. Annedeki sifiliz durumuna göre tedavi stratejileri belirlenmelidir. Yenidoğanda sifilizin klinik, laboratuvar ve radyografik

bulguları doğum sırasında ve yenidoğan döneminde treponemal olmayan serolojik testler ile (RPR, VDRL) karşılaştırılmalıdır. Konjenital sifiliz riski taşıyan her yeni doğan, HIV açısından da gözden geçirilmelidir (https://www.cdc.gov/std/treatment-guidelines/congenital-syphilis.htm).

Tablo 1. Sifiliz tanısında kullanılabilen yöntemler ve özellikleri

Yöntem	Örnek	Avantajları	Dezavantajları
Karanlık alan mikroskobu	Primer, sekonder veya konjenital sifilizin şankrlarından veya erozif kutanöz lezyonlar (<20 dakika)	Başvuruda karakteristik organizmaların görselleştirilmesiyle tanı konulabilir.	≤%30'unda yanlış negatiflik Kommensal treponemalar nedeniyle oral veya rektal örneklerde kullanılmamalı Uzman ekipman gerektirir Emek yoğun uzmanlığa ihtiyaç vardır
***T. pallidum* için doğrudan floresan antikor boyama**	Primer, sekonder veya konjenital sifilizin lezyonlarından veya eroziv kutanöz lezyonlardan	Ağız lezyonlarında kullanılabilir. *T. pallidum*'un spesifik tespiti Numuneler doğrulama için kaydedilebilir veya gönderilebilir.	Negatif test dışlamaz Emek yoğun uzmanlığa ihtiyaç vardır
İmmünohistokimya	Treponemal antikor reaktifleri kullanılarak dokular üzerinde gerçekleştirilen cilt, mukozal veya doku lezyonları	Numuneler doğrulama için kaydedilebilir veya gönderilebilir Plasenta ve göbek kordonundan alınan doku örnekleri kullanabilir	Negatif test dışlamaz Özel ekipman gerektirir Emek yoğun uzmanlığa ihtiyaç vardır
PZR	Deri, mukozal veya doku lezyonları, kan veya BOS için önerilmez	Depolanmış veya dondurulmuş oral veya rektal lezyonlarda kullanılabilir	Genital ülserlerden alınan örnekler için çok iyi duyarlılık ve özgüllük Negatif test dışlamaz Özel ekipman ve uzmanlık gerektirir

Konjenital enfeksiyonlardan en sık sorumlu olan virüsler arasında Sitomegalovirüs(CMV), Herpes simplex 1-2, Herpes virüsü 6, Varicella zoster bulunur. Ayrıca Hepatit B ve C virüsü, HIV, Parvovirüs B19 ve Enterovirüsler de gebelikte fetusu veya transplesental bulaş sonrası yenidoğanı etkileyebilir. Son zamanlarda özelliklerini ve hamilelik sırasında bulaştığında patojenik gücünü henüz tam olarak bilmediğimiz SARS-Cov-2 ve Zika virüsü gibi yeni virüsler de konjenital enfeksiyona neden olabilen

mikroorganizmalardır. Milyonlarca insanı etkileyen ve küresel halk sağlığı sorunu olan konjental enfeksiyonlar yaşamın henüz başında etkilediği hayatlar ile sağlıklı yaşam açısından çok önemli yer tutmaktadır. Bu sebeple sorgulanması, taranması ve aşılama programlarının etkin uygulanması elzemdir.

KAYNAKLAR

Barbi M, Binda S, Caroppo S, et al. Multicity Italian study of congenital cytomegalovirus infection. Pediatr Infect Dis J 2006: 25: 156-9.

Capriotti T. HIV/AIDS: up-to-date information for home care clinicians. Home Health C. Now. 2018; 36 :348–355

Chapel AT. The signs and symptoms of secondary syphilis. Sex Transm Dis. (1980) 7:161–4.

Fowler KB, Stagno S, Pass RF, et al. The outcome of congenital cytomegalovirus infection in relation to maternal antibody status. N Engl J Med 1992: 326: 663-7.

Grant GB, Desai S, Dumolard L, Kretsinger K, Reef SE. Progress Towards Control and Elimination of Rubella and Congenital Rubella Syndrome Worldwide, 2000-2018. MMWR Morb Mortal Weekly Representative 2019 Oct 04; 68 (39):855-859.

https://www.cdc.gov/std/treatment-guidelines/congenital-syphilis.htm

McLeod R, Boyer K, Roizen N, et al. Child with congenital toxoplasmosis. Curr Clin Top Infect Dis. 2000; 20:189-208.

Newton Emergency Service. Diagnosis of perinatal TORCH infections. Clin Obstet Gynecol. March 1999; 42 (1):59-70; exam 174-5.

Pinninti SG, Kimberlin DW. Neonatal herpes simplex virus infection and management of exposure. Arch Dis Child Fetal Newborn Ed. May 2014; 99 (3):F240-4.

Rehman F, Shah M, Ali A, Ahmad I, Sarwar MT, Rapisarda AMC, Cianci A. Consumption of unpasteurized milk as a potential risk factor for toxoplasmosis in women with recurrent pregnancy loss. J Obstet Gynaecol. November 2020; 40 (8):1106-1110.

Ross SA, Boppana SB. Congenital cytomegalovirus infection: outcome and diagnosis. Semin Pediatr Infect Dis 2005: 16: 44-9.

Rowley J, Vander Hoorn S, Korenromp E, Low N, Unemo M, Abu-Raddad LJ, et al.. Chlamydia, gonorrhoea, trichomoniasis and syphilis: global prevalence and incidence estimates, 2016. Bull World Health Organ. (2019) 97:548–62. 10.2471/BLT.18.228486

Saso A, Bamford A, Grewal K, Noori M, Hatcher J, D'Arco F, Guy E, Lyall H. Fifteen-minute consultation: Management of an infant born to a mother with toxoplasmosis during pregnancy. Arch Dis Child Education Application Ed. October 2020; 105(5):262-269.

Smith, J. (2020). McGraw-Hill Lange Tıp Kitapları. McGraw-Hill Education.

Temmerman M, Gichangi P, Fonck K, Apers L, Claeys P, Van Renterghem L, et al. Effect of a syphilis control programme on pregnancy outcome in Nairobi, Kenya. Sex Transm Infect. (2000) 76:117–21.

TORCH Complex Ali Jaan, Michael Rajnik In: StatPearls. Treasure Island StatPearls Publishing; 2023 Jan.2023 Jul 17.

İNTERTİSYEL AKCİĞER HASTALIKLARINDA İLERLEYİCİ FENOTİPLİ PROGRESİF FİBROZAN İNTERSTİSYEL AKCİĞER HASTALIĞI

Nurgül BOZKURT

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

GİRİŞ

Tanım

Diffüz parankimal akciğer hastalıkları olarak da adlandırılan interstisyel akciğer hastalıkları (İAH) efor dispnesi, öksürük vb semptomlar ve akciğer hasarına neden olarak solunum fonksiyon kaybına yolaçmaktadır (Singer ve ark., 2022). İAH bazı hastalarda; tedaviye rağmen solunum semptomları, radyolojik bulgularda kötüleşme, akciğer fonksiyonunda hızlı azalma ve erken mortalite ile karakterize ilerleyici fenotipli fibroza yolaçan Progresif Fibrozan İnterstisyel Akciğer Hastalığı (PF-İAH) olarak tanımlanan klinik ile seyredebilir (Brown ve ark., 2020; Nasser ve ark., 2021).

Progresif bir fenotip geliştirme olasılığı en yüksek olan İAH'lar, idiyopatik non-spesifik interstisyel pnömoni (iNSIP), sarkoidoz veya sınıflandırılamayan idiyopatik interstisyel pnömoniyi (uILD), fibrotik hipersensitivite pnömonisi (HP) ve otoimmün bozukluklarla, özellikle romatoid artritle ilişkili İAH (RA-ILD) ve sistemik sklerozla ilişkili İAH (SSc-ILD), sistemik miyozit ve dermataomiyoziti kapsamaktadır (Kishaba, 2022; Olson ve ark., 2021; Cottin ve ark.,2019).

Sıklık

PF-ILD'nin tahmini prevalansı 6,9 ila 70,3/100.000 kişi arasında değişir ve tahmini insidans 2'dir. Çok merkezli yapılan bir başka çalışmada prevalansın %10,4 ile %60,6 arasında olduğu bildirilmiştir (Takizawa, ve ark., 2021). Progresif fibrozan fenotipe sahip İAH'ın prevalansları iNSIP için %0,7–32,3, u-ILD için %17,2–71,4 fibrotik HP %1,6–40,0 ve otoimmün İAH'lar (RA-ILD ve sistemik sklerozla ilişkili ILD, sistemik miyozit ve dermataomiyoziti) için %16,6–46,7 olarak bildirilmiştir (Nasser verk.,2021; Takei ve ark., 2022).

PF-İAH yüksek morbidite ve mortaliteye yol açan parankimal hasar oluşumu ile karakterizedir. Hangi hastada progresyonun oluşacağı fenotipe bağlıdır. Bu fenotipi tahmin etmek için yeni plazma biyobelirteçleri ile çalışmalar yapılmaktadır.

PF-ILD'nin patogenezi tam olarak anlaşılamamakla birlikte bazı pro-fibrotik hücresel ve moleküler mekanizmaların progresyonu ve pulmoner fibrozun oluşması ile açıklanmaktadır (Selman & Pardo, 2021). B-lenfosit aktivasyonundan sorumlu bir kemokin olan CXCL13'ün plazma konsantrasyonu, bağ dokusu hastalığıyla ilişkili İAH, kronik HP ve otoimmün

İAH'ında artan progresyon riski ile ilişkili olduğu bildirilmektedir (Pan ve ark., 2022). Başka bir çalışmada RA-IL'de vascular cell adhesion molecule-1, monocyte chemoattractant protein-1 ve asymmetric dimethylarginine, düzeyleri belirteç olabileceği gösterilmiştir (Pulito-Cueto ve ark., 2021). Yapılan başka bir çalışmada matrix metalloproteinase 7 PF- ILD ile ilişkilendirilmiş ve çalışmalar sürdürülmektedir (Bowman ve ark., 2022). Ayrıca mezenkimal hücrelerde eksprese edilen PF- ILD biyobelirteçleri arasında pulmonary and activation-related chemokine, surfactant-protein D yer aldığı bildirilmiştir. Ancak doğrulanması için ileri çalışmalar yapılması önerilmiştir (Bowman ve ark., 2022).

Özetle; sitokinler, interlökinler ve diğer immün mediatörler PF-ILD tanısında kullanılabileceği belirlenmiştir.

Ayrıca başka bir çalışmada da PF-ILD'ler arasında ortak patobiyolojik mekanizmaların olduğu hastalığın ilerlemesi ve altta yatan fibrozisin benzer tedavi ile yavaşlatılabileceği bildirilmiştir (Wells ve ark., 2018).

Tanı

Progresif fibrozis, solunum semptomlarının kötüleşmesi, akciğer fonksiyonlarında düşüş, immünomodülatör tedavilere sınırlı yanıt, yaşam kalitesinde azalma ve potansiyel olarak erken ölüm ile ilişkilidir (Yiğit, 2022**)** PF-ILD'de tanı; nefes darlığı, öksürük ve yorgunluk gibi semptomlar ve solunum fonksiyon kapasite kaybı olan vakalarda, yüksek çözünürlüklü bilgisayarlı tomografi ve akciğer biyopsisindeki karakteristik radyolojik ve/veya histolojik bulgular tanı konduğu bildirilmiştir (Cottin ve ark., 2019).

Hastalığın progresyonunu değerlendirmek için açıklanmış net bir kriter bulunmamaktadır. Klinik çalışmalarda ve pratikte, ilerleme tipik olarak semptomlar ve görüntüleme özellikleri ile birlikte akciğer fonksiyonunun seri değerlendirmesi önerilmektedir (Cottin ve ark., 2019; Cottin V, 2019; Flaherty ve ark., 2019). Yüksek çözünürlüklü bilgisayarlı tomografi bulguları, solunum fonksiyon testlerinden (SFT) zorlu vital kapasitedeki (FVC) ve karbonmonoksit difüzyon testindeki (DLco) %5'lik ve %10'luk düşmenin olması tanı için önemli ipucu verecektir. PF-ILD hastalarını FVC'deki düşüş, erken mortalite riski ile ilişkili olduğu çalışmalarda bildirilmiştir (Brown ve ark., 2020).

INBUILD çalışmasında, hastalar aşağıdaki kriterlerden ≥1'i olduğunda progresif olarak tanımlanmıştır (Swigris ve ark., 2020):

Solunum fonksiyon testinde %FVC değerinin ≥%10'luk düşme

FVC'de ≥5– <%10'luk düşme, solunum semptomlarının kötüleşmesi ve/veya artmasıyla tomografide fibrozis varlığını gösterdiği bildirimektedir (Swigris ve ark., 2020).

Solunum semptomlarında kötüleşme ve tomografide artan fibrozis bulgusu olarak kabul edilmektedir. Efor kapasitesinin düşmesi, öksürük gibi semptomlar da eşlik edebilir (Swigris ve ark., 2020).

Biyopsi: Akciğer biyopsisi hastalığın evresini ve etiyolojisini belirlemek için uygulanmaktadır. Toraskopik ya da torakotomik olarak cerrahi biyopsinin en uygun lokalizasyondan 3 cm'den büyük ve birden fazla lobdan alınması önerilmektedir (Yoo H, 2020).

Klinik

Hastalar tarafından bildirilen en sık semptomlar arasında nefes darlığı (%95,0), öksürük (%95,0) ve yorgunluk (%90,0) yer almaktadır (Swigris ve ark., 2021). Halsizlik, yorgunluk, ateş, eklemlerde şişlik ve ağrı, fotosensivite,

Reynaud fenomeni, ağız ve göz kuruluğu gibi yakınmalar altta yatan kollajen doku hastalığını düşündürmektedir. Bu yakınmalar özellikle romatoid artrit, sistemik lupus eritematozus ve polimiyozit/dermatomiyozitin akciğer tutulumundan aylar hatta yıllar sonra ortaya çıkabileceği için semptomların yokluğu kollajen doku hastalığını dışlamamaktadır

Ayrıca PF-ILD'lerin akut alevlenmeleri ve solunum semptomlarının artması, oksijen saturasyonunun düşmesiyle karakterize olup hastaneye yatışa neden olmaktadır. Bu da hastalığın kötü prognozunu göstermektedir (Cottin ve ark., 2019; Cottin V, 2019; Wuyts ve ark., 2020). Geçen yıl içinde >1 alevlenme yaşayan hasta sayısının PF-İAH hastalarında İAH hastalarına göre 3 kat daha fazla olduğunu tahmin edilmektedir (%6,1'e karşı %1,7) (Wuyts ve ark., 2020)

TARTIŞMA

PF-ILD, ilerleyici olmayan İAH'a göre daha yüksek sağlık hizmeti kaynağı kullanımı ve doğrudan maliyetler ve iş gücü kayıpları gibi dolaylı maliyetler ile önemli ekonomik yük oluşturmaktadır (Simpson ve ark. 2021). Yapılan çalışmalarda, PF-ILD'yi ilerleyici olmayan fenotip ile karşılaştırıldığında önemli ölçüde daha yüksek sağlık hizmeti kullanımı ve doğrudan maliyeti olduğu bildirilmiştir. PF-ILD hastalarının daha fazla takip ziyareti hastaneye yatış, hastane yattığı gün sayısı ve laboratuvar/görüntüleme testlerden dolayı maliyet yükselmektedir (Wuyts ve ark., 2020; Olson ve ark.,

2020; Singer ve ark., 2021). PF-ILD'li hastalar tipik olarak İAH hastalarından nispeten daha genç olması ile iş gücü kaybı açısından hastalık yükünün daha fazla olacağı tahmin edilmektedir (Olson ve ark., 2021; Olson ve ark., 2018; Raghu ve ark., 2018).

PF-ILD'li hastaların sağkalım oranları değerlendirildiğinde; FVC yüzdesindeki düşme ile sağkalım ve mortalite arasında güçlü bir ilişki olduğu gösterilmiştir (Brown ve ark., 2020; Nasser ve ark., 2021). İAH'da genel sağkalım tanı tarihinden itibaren 1, 3, 5 ve 8 yılda sırasıyla %73,7, 55.1, %42,0 ve %31,.6 olarak bildirilmiştir (Nasser ve ark.,2021). Bir başka çalışmada mortalite oranları ise 2 ve 3 yılda sırasıyla %4 ve %20 olarak açıklanmıştır (Faverio ve ark., 2020).

Yapılan çalışmalarda sigaranın solunum fonksiyon testlerinde FVC oranı, DLco değerleri ile ortalama sağ kalım süresi arasında ilişki bildirilmiştir (Yiğit N, 2022). Sigaranın inflamasyonu artırarak solunum fonksiyon testlerinde bozulmaya yolaçtığı ve hastalık progresyonuna neden olduğu bilinmektedir. Bu nedenle sigaranın özellikle akciğer hastalıklarında tanıdan bağımsız olarak mortalite için risk faktörü olabileceği unutulmamalıdır (Yiğit, 2022). Aynı çalışmada DLco değerlerindeki %5'lik ve %10'luk düşüş sağkalımı düşmesine neden olduğu bildirilmiştir. Ayrıca akciğer tomografisinde %50 ve üzeri bulgusu olan hastaların daha mortal seyrettiği bildirilmiştir (Yiğit, 2022). PF-ILD hastalarının yüksek mortalite ve morbidite hızı olması bu hastalık grubunun erken tanısı ve doğru tedavinin erken başlanabilmesi hastalık seyrini değiştirebilmektedir. Takipte kullanılacak parametrelerin belirlenmesi, eşik değerlerin iyi tanımlanması klinik pratikte faydalı olacaktır. Progresif fibrozis sürecinin erken tanınması için kullanılabilecek parametreler halen araştırma konusudur ve bu konuda yapılan çalışmaların sürece katkı sağlayacağı açık ve nettir.

iNSIP'in ve UC-ILD'nin sağkalımının idiopatik pulmoner fibrozisden daha iyi olduğu kabul edilmektedir, ancak bazı hastalarda tedaviye rağmen hastalıkta ilerleme görülmektedir (Olson ve ark., 2021; Swigris ve ark., 2021; Godfrey ve ark., 2021). Ayrıca hastaların üçte biri 5 yıl içinde öldüğü bildirilmiştir (Swigris ve ark., 2021). Otoimmun hastalıklardaki 5 yıllık sağkalım %69 olarak bildirilmektedir (Birring ve ark., 2020). Böylece PF-ILD'li bazı hastalarda tedaviye rağmen hastalık progresyonu ve prognozun kötü olduğu açıkça gösterilmiştir. Bu hastaların FVC yüzdelerinde ≥%10 düşme saptanmıştır (Singer ve ark., 2021). FVC yüzdesinde %5 veya %10'luk

bir düşüş, progresif fenotip kriterleri olarak kabul edilmiş ancak bu konuda daha fazla çalışmaya ihtiyaç olduğu da açıklanmıştır (Singer ve ark., 2021).

PF-ILD'nin progresif olması ve daha sık alevlenme ile seyrettiği tahmin edilmektedir (Wuyts ve ark., 2020). Akut alevlenmelerin de sağkalımı etkilediği açık bir şekilde görülmektedir. Zira akut alevlenmeler ve solunum semptomlarıyla hastaneye yatışın artması hastalığın kötü prognoz ve artmış mortalite ile ilişkisi olduğu bildirilmiştir (Cottin ve ark., 2019; Cottin, 2019; Wuyts ve ark., 2020).

Ayrıca PF-ILD'li hastaların bir başka açıdan değerlendirildiğinde; fiziksel refahı için önemli bir tehdit oluşturmanın yanı sıra, hastaların duygusal ve zihinsel refahını olumsuz etkileyebilir. PF-ILD'lerde öksürük uykuyu ve sosyal aktivitelere katılma isteğini etkileyebilir, nefes darlığı hastaların fiziksel aktiviteleri katılımını sınırlayabilir ve yorgunluk sosyal katılımın azalmasına, fiziksel kondisyon bozukluğuna, mental sağlığının bozulmasına ve izolasyona yol açabilir (Swigris ve ark., 2018). BUILDup çalışmasında, PF-ILD hastalarının %27,2 oranında depresyon saptanmıştır (Wuyts ve ark., 2020). Bir başka çalışmada PF-ILD'nin hastaların %70,0'i ruh sağlıkları üzerinde stres ve kaygı, kırılganlık, korku ve endişe duyguları dahil olmak üzere olumsuz etkisi olduğu bildirilmiştir (Swigris ve ark., 2021). K-BILD çalışmasında hastaların %95,0'i akciğer semptomlarının ciddiyetinden endişe duyduklarını, kendilerini endişeli (%85,0), rahatsız veya moralsiz (%80,0) ve hatta intihara meyilli (%60,0) hissettikleri bildirilmiştir (Birring ve ark., 2020). PF-ILD'nin hastaların yaşam kalitesi üzerinde önemli bir etkiye sahip olduğunu, günlük yaşamlarını, mental sağlıklarını etkilediği göstermektedir.

SONUÇ

Sonuç olarak; PF-ILD'li hastalar nispeten genç ve prognozunun bazı hastalarda kötü seyredebileceğinin yanısıra fiziksel aktiviteleri ve sosyal aktivitenin azalmasına dolayısıyla mental sağlığının bozulmasına ve izolasyona neden olmaktadır. Bu nedenle bu fenotipte belirteçlerin belirlenmesi ve takiplerde kullanılması için ileri çalışmalar devam etmesi önemlidir.

KAYNAKLAR

Bowman WS, Newton CA, Linderholm AL ve ark. Proteomic biomarkers of progressive fibrosing interstitial lung disease: a multicentre cohort analysis. Lancet Respir Med, 2022;10(6):593-602.

Birring SS, Bushnell DM, Cutts K ve ark. Kingns brief interstitial lung disease (K-BILD) questionnaire: content relevance in progressive fibrosing ILD (PF-ILD). Euro Respir J, 2020;56:1813.

Brown KK, Martinez FJ, Walsh SLF ve ark. The natural history of progressive fibrosing interstitial lung diseases. Eur Respir Rev,2020;55:1-15

Cottin V, Wollin L, Fischer A ve ark. Fibrosing interstitial lung diseases: knowns and unknowns. Eur Respir Rev, 2019;28:180100.

Cottin V. Treatment of progressive fibrosing interstitial lung diseases: a milestone in the management of interstitial lung diseases. Eur Respir Rev, 2019;28:190109.

Faverio P, Piluso M, de Giacomi F ve ark. Progressive fibrosing interstitial lung diseases: prevalence and characterization in two italian referral centers. Respiration, 2020;99:838–845

Flaherty KR, Wells AU, Cottin V ve ark. Nintedanib in progressive fibrosing interstitial lung diseases. N Eng J Med, 2019;381:1718–171

Godfrey E, Reddy T, Navaratnam V ve ark. 2021. Progressive fibrosing interstitial lung disease in the real world: a retrospective analysis of the queensland statewide interstitial lung disease multi-disciplinary meeting. Am J Respir Crit Care, 2021, Washington, 203: A1835. doi: 10.1164/ajrccm-conference.2021.203.1_MeetingAbstracts.A1835

Kolb M, Bondue B, Pesci A ve ark. Acute exacerbations of progressive-fibrosing interstitial lung diseases. Eur Respir Re, 2018;27:180071.

Nasser M, Larrieu S, Si-Mohamed S ve ark. Progressive fibrosing interstitial lung disease: a clinical cohort (the PROGRESS study). Euro Respir J, 2021; 57:2002718.

Olson AL, Patnaik P, Hartmann N, Bohn RL, Garry EM, Wallace L. Prevalence and Incidence of Chronic Fibrosing Interstitial Lung Diseases with a Progressive Phenotype in the United States Estimated in a Large Claims Database Analysis. Adv The, 2021;38(7): 4100-14.

Olson AL, Gifford AH, Inase N, Fernández Pérez ER, Suda T. The epidemiology of idiopathic pulmonary fibrosis and interstitial lung diseases at risk of a progressive-fibrosing phenotype. Euro Respir Rev, 2018; 27:180077.

Olson AL, Maher TM, Acciai V ve ark. Healthcare resources utilization and costs of patients with Non-IPF progressive fibrosing interstitial lung disease based on insurance claims in the USA. Adv Ther, 2020;37:3292–32.

Selman M, Pardo A. When things go wrong: Exploring possible mechanisms driving the progressive fibrosis phenotype in interstitial lung diseases. Euro Respir J, 2021;58:2004507

Simpson T, Barratt SL, Beirne P ve ark. The burden of progressive fibrotic interstitial lung disease across the UK. Euro Respir J, 2021;58:2100221.

Singer D, Bengston LGS, Conoscenti CS ve ark. 2021. Incremental healthcare utilization and cost burden associated with non-IPF chronic fibrosing interstitial lung disease with a progressive phenotype. Am J Respir Crit Care Med, 2021, Washington, 203: A1551. doi: 10.1164/ajrccm-conference.2021.203.1_MeetingAbstracts.A1551

Swigris J, Cutts K, Male N, Baldwin M, Rohr KB, Bushnell DM. The living with pulmonary fibrosis questionnaire in progressive fibrosing interstitial lung disease. ERJ Open Res, 2021;7:00145–00145

Swigris J, Richeldi L, Wijsenbek M ve ark. 2020. Effects of nintedanib on dyspnea, cough and quality of life in patients with progressive fibrosing interstitial lung diseases: findings from the INBUILD trial. Am J Respir Crit Care Med, 2020, Philadelphia, 201: A2754.

Pan Z, Zhu T, Liu Y, Zhang N. Role of the CXCL13/CXCR5 Axis in Autoimmune Diseases. Front Immunol. 2022 Mar 4;13: 850998. doi: 10.3389/fimmu.2022.850998. Erratum in: Front Immunol, 2022;13:1061939.

Pulito-Cueto V, Remuzgo-Martínez S, Genre F ve ark. Elevated VCAM-1, MCP-1 and ADMA serum levels related to pulmonary fibrosis of interstitial lung disease associated with rheumatoid arthritis. Front Mol Biosci, 2022;9: 1056121. doi: 10.3389/fmolb.2022.1056121.

Raghu G, Remy-Jardin M, Myers JL ve ark. 2018. Diagnosis of idiopathic pulmonary fibrosis an official ATS/ERS/JRS/ALAT clinical practice guideline. Am J Respir Crit Care Med, 2018, San Diego, 198: e44–e68.

Takei R, Brown KK, Yamano Y ve ark. Prevalence and prognosis of chronic fibrosing interstitial lung diseases with a progressive phenotype. Respirology, 2022;27(5):333-340. doi: 10.1111/resp.14245.

Wells AU, Brown KK, Flaherty KR ve ark. That which we call IPF, by any other name would act the same. Eur Respir Rve, 2018;51:1800692.

Wuyts WA, Papiris S, Manali E ve ark. The Burden of Progressive Fibrosing Interstitial Lung Disease: A DELPHI Approach. Adv Ther, 2020;37(7):3246-3264.

Yiğit N. Fibrotik interstisyel akciğer hastaliklari'nda progresyon görülme sıklığı ve mortaliteye etkisi. 2022, Uzmanlık tezi. https://hdl.handle.net/11499/45759

Yoo H, Hino T, Han J, Franks TJ, Im Y, Hatabu H, Chung MP, Lee KS. Connective tissue disease-related interstitial lung disease (CTD-ILD) and interstitial lung abnormality (ILA): Evolving concept of CT findings, pathology and management. Eur J Radiol Open, 2020;8:100311.

YENİ TÜTÜN ÜRÜNLERİ: DEĞİŞEN TÜKETİM ALIŞKANLIKLARI VE SAĞLIK ETKİLERİ

Esen SAYIN GÜLENSOY

- Kurum Bilgisi: Lokman Hekim Üniversitesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara/TÜRKİYE
- ORCID: 0000-0002-0154-7775
- Mail: esen_sayin@hotmail.com

GİRİŞ

Tütün tüketimi toplum açısından süregelen bir sorundur ve gün geçtikçe yeni tütün ürünlerinin ortaya çıkmakta ve geleneksel sigara içiminin ötesine geçmektedir. Yeni tütün ürünleri, değişen tüketim alışkanlıklarının bir sonucu olarak ortaya çıkmış ve tüketicilere farklı seçenekler sunmaktadır. Çeşitli alternatiflerinin olmasıyla, bireyler artık nikotin isteklerini tatmin etme konusunda daha geniş seçeneklere sahiptir. E-sigaradan ısıtılmış tütün ürünlerine kadar bu alternatifler, hem sigarayı değiştirmek isteyen mevcut sigara içenler hem de daha önce hiç sigara içmemiş olanlar arasında popülerlik kazanmıştır. Alternatif tütün ürünlerine yönelik bu değişim, yalnızca değişen tüketici tercihlerini yansıtmakla kalmıyor, aynı zamanda geleneksel sigara içme yöntemleri ile ilişkili sağlık risklerine ilişkin giderek artan bir endişeyi de ortaya çıkarmaktadır. Bu yeni ürünlerin sağlık üzerindeki etkileri ve düzenlemeler konusundaki tartışmalar da giderek artmaktadır.

Güvenli bir tütün ürünü diye bir şey olmadığından, daha yeni ve daha az tanınan tütün ürünlerinin gördüğü ilgi artışı endişe vericidir. "Tütünsüz", “Dumansız” olarak pazarlanan sentetik nikotin ürünleri, bitki bazlı ürünler ile aynı derecede bağımlılık yapıcıdır. Dumansız tütün ürünleri, kanser gibi hastalıklar da dahil olmak üzere ciddi zararlı sağlık etkilerine neden olabilir. Isıtılmış tütün ürünleri, pipo, puro ve nargile de dahil olmak üzere tüm tütün ürünleri akciğer kanseri, kronik bronşit ve amfizem gibi aynı sağlık risklerini taşımaktadır. Tütün kullanımının sağlık üzerindeki ciddi etkilerinin çoğunun nikotin dışındaki kimyasallardan kaynaklandığının vurgulanması önemlidir. Dumansız tütün ayrıca kanser riskinin, özellikle ağız kanserlerinin artmasıyla da ilişkilendirilmiştir. Ayrıca sigara içmek kalp hastalığı, felç, kalp krizi, lösemi, katarakt, tip 2 diyabet ve zatürre ile ilişkilendirilmiştir. Genel olarak, yeni ortaya çıkan tütün ürünlerinin tüketici davranışı ve sağlığı üzerindeki etkisi, dikkat edilmesi ve artan endişelere yönelik daha fazla araştırma yapılması gereken kritik bir konudur.

Bu ürünler tüketim alışkanlıklarımızda değişikliklere yol açarak sağlığımızı etkilemektedir. Özellikle etkilenebilecek genç yaş grubu göz önüne alındığında, bu değişiklikleri ve olası sonuçlarını ele almak çok önemlidir.

Yeni Tütün Ürünleri ve Çeşitleri

Tütün tüketimi, tarihsel olarak farklı dönemlerde değişmiştir ve bu değişimlerin en belirgin olduğu alanlardan biri gençler arasındaki tütün

kullanımıdır. Tütün kullanımı Türkiye'de önlenebilir hastalık ve ölüm nedeni olmayı sürdürmektedir. 13-15 yaş gençlerin %17,9'u (erkeklerin % 23.2'si, kızların % 12.1'i) halen bir tütün ürünü içmektedir. Gençler arasında tütün kullanımı, tütün endüstrisinin hedef kitlesi olmuştur. Gençler, tütün ürünlerinin cazibesine maruz kalmış ve bu ürünleri denemeye başlamışlardır. Tütün kullanımı, genç yaşlarda başladığında bağımlılığa yol açma riski daha yüksektir. Bu nedenle gençler arasında tütün kullanımının azaltılması büyük önem taşır. Amerika Birleşik Devletleri'nde yapılan çalışmalarda; çocuklar ve ergenler tarafından kullanılan birincil tütünün, çoğunlukla elektronik sigara (e-sigara) olarak bilinen elektronik nikotin dağıtım sistemleri olduğu ve oranların her geçen gün arttığı; ortaokul öğrencilerinin %5,3'ünün ve lise öğrencilerinin %16'sının e-sigara kullandığı gösterilmiştir. Bununla birlikte ısıtılmış tütün ürünlerinin yaygınlığı gün geçtikçe artmaktadır.

Yeni tütün ürünleri çeşitleri:

1. Elektronik sigaralar (Elektronik Nikotin Dağılım Sistemleri, e-sigaralar)
2. Isıtılmış tütün ürünleri
3. Dumansız tütün ürünleri (Çiğneme yada emme yoluyla alınan tütün ürünleri)

1. Elektronik sigaralar (Elektronik Nikotin Dağılım Sistemleri, e-sigaralar)

Elektronik sigaralar (e-sigaralar), likit nikotin içeren kartuşların ısıtılması yoluyla buhar üretir ve kullanıcıların buharı solumasını sağlar. Bu cihazlar pil ile çalışan, sıklıkla görünümü sigaraya benzeyen, tekrardan doldurulabilir bir kartuşun içerisinde propilen glikol ve/veya gliserol içeren sıvıyı buharlaştıran düzeneklerdir. E-sigaralar, nikotini duman yerine buhar halinde solumanıza olanak tanır. E-sigara ile konvansiyonel sigara arasında hem tasarım hem nikotin salınımı açısından benzerlik olsa da E-sigarada alınan nikotin miktarını kullanıcı belirleyebilmektedir. Konvansiyonel sigara boyutu ile benzer bir çubuk içerisinde içi sıvı dolu olan ve değiştirilebilen bir kartuş vardır. Nikotin kişi tarafından oluşan buharın solunması ile alınmakta ve akciğerlere ulaşmaktadır. Buna da "vaping" adı verilmektedir. Cihazın ucunda bulunan kırmızı-turuncu bir ışık kaynağı ile yanan sigara ucundaki ateş özelliği de sağlanmış olmaktadır. E-sigarada, tütün sigarasındaki tütünün yanma işlemi olmamaktadır, 50-60 derece dolayında ısıda meydana gelmektedir. Bu sıcaklık nikotini ısıtmakta, bu şekilde olabildiğince sigaraya

benzer bir içim sağlanmaya çalışılmaktadır. Pil ve kartuş gerektiğinde yenilenerek kullanıma devam edilebilmekte farklı nikotin seviyelerinde ya da çeşitli tatlarda seçimler kullanılabilmektedir.

Piyasada çeşitli e-sigara türleri mevcuttur. Buharlaştırılan sıvı içerisine nikotin ve çeşitli tatlar eklenebilmektedir; genellikle katkı maddeleri olarak tütün, meyve, mentol, çikolata, kahve, vb. aromaları tercih edilmektedir. E-sigaraların gençler arasındaki popülaritesi, çekiciliğine bağlanmaktadır; ancak bunların artan kullanımı aynı zamanda daha güvenli, daha temiz ürünler olarak yaygın pazarlama ve reklamlarla da bağlantılı olabilir. 2014 yılında yapılan bir araştırma, ortaokul ve lise öğrencilerinin neredeyse %70' inin perakende mağazalarda, internette, televizyonda, filmlerde, gazetelerde ve dergilerde e-sigara reklamlarına maruz kaldığını gösterdi. Gençlik kullanımı neredeyse tamamen eğlence amaçlı gibi görünüyor çünkü gençlerin kullanımı bırakma girişimleri veya bırakma düşüncesiyle ilişkili görünmüyor. Son kanıtlar ayrıca gençlerin olmak üzere birden fazla cihaz kullandığını ve belirli cihazların kullanımına ilişkin sorgulamaların yapıldığını gösteriyor.

2. Isıtılmış tütün ürünleri

Isıtılmış tütün ürünleri, tütün endüstrisinin geleneksel sigaralara göre daha az zararlı bir alternatif olarak tüketicilere pazarlamakta olduğu en yeni ürünleri arasındadır. Bu cihazlar tipik olarak nikotin, tatlandırıcılar, propilen glikol ve diğer tütün bileşenlerini içerir ve tütünü yaklaşık 300°C sıcaklıkta ısıtarak bir tütün ürünü üretir. Bu ürünler genellikle yanıcı tütün sigaralarındakine benzer konsantrasyonlarda nikotin içerir, ancak yanmaz ısı ürününün aerosollerindeki nikotin seviyeleri genellikle yanıcı bir sigaradakilerden daha düşüktür. Ancak Isıtılmış tütün ürünlerinin kullanımından kaynaklanan zararlı maruziyetin e-sigaralardan daha yüksek olduğunu düşündüren çalışmalar mevcuttur.

Isıtılmış tütün ürünleri ile ilgili yapılan çalışmalar ürünü ilk kez bir tütün ürünü deneyenlerden ısıtılmış tütün ürünü deneyenlerin özellikle hiç sigara içmemiş genç yaş bireyler olduğunu, ileri yaş kullanıcılarda ise ürünün ikili kullanımla geleneksel sigara ile birlikte kullanıldığını göstermektedir. Bu kullanım şekilleri de bize geleneksel sigaraya alternatif olmaktan oldukça uzak olduğunu düşündürmektedir.

Bu ürünlere olan ilgi dünya çapında artıyor ve bu da onların yeni pazarlara sunulmasının planlanmasına yol açıyor. Kullanımlarındaki

yaygınlık ve kullanıcı özellikleri açısından ısıtılmış tütün ürünlerinin de tıpkı e-sigaralar gibi yakından izlenmesi gerekmektedir.

3. Dumansız tütün ürünleri (Çiğneme yada emme yoluyla alınan tütün ürünleri):

Her ne kadar ülkemizin bazı bölgeleri gibi dünyanın belli bölgelerinde geçmişte de emme ve çiğneme yolu ile tüketim geçmişte de kullanılsa da artık yeni çıkan dumansız tütün ürünleri ile tüm dünyada emme ve çiğneme yolu ile tüketim artmaktadır. Bazı tütün çeşitleri koklayarak veya buruna çekilerek kullanılabilse de, genellikle diş eti ile yanak arasına yerleştirilerek kullanılır. Kullanıcılar daha sonra tütünü emer ve tütün sularını tükürürler. Bu tütündeki nikotin öncelikle ağızdaki deri yoluyla emilir. Dumansız tütün ürünleri de kansere neden olan 28 madde karsinojen madde içerir. Oral kavite kanserleri için riski artırır, lökoplaki ve diş eti çekilmesi ile güçlü bir şekilde ilişkilidir.

Dumansız tütün kullanmak nikotin bağımlılığına ve bağımlılığa yol açabilir ve sigara içmenin güvenli bir alternatifi değildir.

Yeni tütün ürünlerinin sağlık üzerindeki etkileri

Yeni tütün ürünlerinin kullanımı akciğer hastalıklarının gelişimine neden olan hasarlarda önemli rol oynar. Şu ana kadar elde edilen kanıtlar, bu ürünlerin yeni ortaya çıkan bir halk sağlığı sorunu olarak ele alınmaları gerektiğini işaret etmektedir.

Elektronik sigara ile yayınlanmış akciğer hastalıklarının, kanıtları ilk vaka raporlarının ortaya çıkmasından kısa bir süre sonra bir solunum yetmezliği tablosu tanımlandı. EVALI olarak adlandırılan nefes darlığı, göğüs ağrısı, öksürük ve hemoptizi semptomları görülen ve görüntüleme yöntemleri ile yoğun pulmoner infiltratların izlendiği ve herhangi bir enfeksiyonun tespit edilemediği solunum yetmezliği tablosu olarak tanımlandı. Vakaların ortak özelliği son 90 gün içinde e-sigara kullanmış olmaları idi. Hastalarda başvuru sırasında sıklıkla taşikardi, taşipne, ateş ve hipoksemi görüldü. solunum yetmezliğinin ağırlığı vakalar arasında farklılık göstermekle birlikte üçte bire kadar entübasyon ve mekanik ventilasyon gerekliliği izlendi.

Elektronik sigara kullanan ancak EVALI tablosu gelişmeyen hastalarda da akciğer semptomları görülebilmektedir. Yapılan kesitsel bir çalışmada, elektronik sigara kullanıcılarında öksürük, balgam, nefes darlığı ve hırıltılı solunum semptomları yaygın olarak izlendi. Ayrıca literatürde

elektronik sigara kullanımı ile ilişkilendirilmiş, lipoid pnömoni, akut eozinofilik pnömoni, aşırı duyarlılık pnömonisi ve yaygın alveoler kanama vakaları mevcuttur.

Isıtılmış tütün ürünleri ise e-sigaralara göre günümüze daha yakın bir geçmişte piyasada yerini almasına rağmen özellikle akut eozinofilik pnömoni gibi ciddi hastalıklara sebep olduğunu gösteren yayınlar mevcuttur. Ayrıca ısıtılmış tütün ürünleri de geleneksel sigaralara benzer şekilde önemli düzeyde tütüne özgü nitrozaminler yayar. Isıtılmış tütün ürünleri, yanıcı sigaralara göre daha az miktarda tütüne özgü nitrozamin yaymasına rağmen, miktarlar e-sigaralara göre önemli ölçüde daha yüksektir. Isıtılmış tütün ürünlerinin emisyonlarının da insan bronş epiteli üzerinde de sitotoksik etkiye sahip olduğunu gösterilmiştir.

Tütün endüstrisi, çıkar çatışması içeren çalışmalarla sürdürülen yanıltıcı pazarlamayla, geleneksel sigaralara daha güvenli bir alternatif olarak elektronik sigaraları ve ısıtılmış tütün ürünlerini piyasaya sürmektedir. Bu cihazlar, sağlık üzerindeki olumsuz etkileri konusunda herhangi bir düzenleme ve uyarı olmaksızın satılmakta ve özellikle gençleri hedef almaktadır. Bu cihazların kullanımı önemli bir halk sağlığı sorunu oluşturmaktadır. Bu cihazların üretim ve kullanımlarının denetlenmesi için tütün kontrol politikalarının geliştirilmesi ve uygulanması önem taşımaktadır.

KAYNAKLAR

Auer R, Concha-Lozano N, Jacot-Sadowski I, et al. (2017). Heat-not-burn tobacco cigarettes: smoke by any other name.JAMA Intern Med. 177:1050–1052.

Brose, L.; Simonavicius, E.; Cheeseman, et al. (2018) and use of “heat-not-burn” tobacco products in Great Britain.Tob. Regul. Sci. 4, 44–50.

Caputi TL, Leas E, Dredze M, et al (2017). They’re heating up: internet search query trends reveal significant public interest in heat-not-burn tobacco products.PLoS One. 12: e0185735.

Cigarettes and Other Tobacco Products DrugFactsm (2023) | National Institute on Drug Abuse (NIDA). (n.d.) nida.nih.gov

Davidson KR, Fox DL. (2020). More on the pathology ofvaping-associated lung injury. N Engl J Med.382(4):388

Franck, C.; Budlovsky, T.; Windle, S. B. et al. (2014) "Electronic Cigarettes in North America: History, Use, and Implications for Smoking Cessation". Circulation. 129 (19): 1945–1952. 12.

Jankowski, M.; Brozek, G.M.; Lawson, J.; et al. (2019). New ideas, old problems? Heated tobacco products—A systematic review. Int. J. Occup. Med. Environ. Health 32, 595–634.

Küresel Gençlik Tütün Araştırması (2017) KGTA 2017-Türkiye https://hsgm.saglik.gov.tr/depo/birimler/tutun-ve-madde-bagimliligi-ile-muc adele-db/dokumanlar/KGTA-2017_pdf.pdf

Larsen BT, Butt YM, Smith ML. ve ark. (2020) More on the pathology of vaping-associated lung injury. Reply. N Engl J Med. 382(4):388-90.

Layden JE, Ghinai I, Pray I, ve ark. (2019) Pulmonary illness related to e-cigarette use in Illinois and Wisconsin - preliminary report. N Engl J Med 10.1056/NEJMoa1911614.

Leigh NJ, Palumbo MN, Marino AM, ve ark. (2018) Tobacco-specific nitrosamines (TSNA) in heated tobacco product IQOS. Tob Control.2018;27(Suppl 1): s37-8

M., Z.; Siegel, M. (2011) Electronic cigarettes as a harm reduction strategy for tobacco control: a step forward or a repeat of past mistakes? Journal of Public Health Policy 32 (1): 16– 31.

McNeill, A. Evidence Review of E-Cigarettes and Heated Tobacco Products (2018). A Report Commissioned by Public Health England; Public Health England: London, UK, https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/ attachment_data/file/684963/Evidence_review_of_e-cigarettes_and_heated_t obacco_products_2018.pdf

Seiichiro S, (2020), Acute Eosinophilic Pneumonia and Heated Tobacco Products, Intern Med. Nov 15;59(22):2807

Singh T, Arrazola RA, Corey CG, ve ark. (2016). Tobacco use among middle and high school students—United States, 2011-2015. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 65(14):361–7

Singh T, Marynak K, Arrazola RA, ve ark. (2014) Vital signs: exposure to electronic cigarette advertising among middle school and high school students–United States, MMWR Morb Mortal Wkly Rep.64:1403–1408.

Temple JR, Shorey RC, Lu Y, ve ark. (2017) E-cigarette use of young adults motivations and associations with combustible cigarette alcohol, marijuana, and other illicit drugs.Am J Addict. 26:343–348.

Tobacco is Changing: Learn the Products (2023) www.dhs.wisconsin.gov/tobaccoischanging/know-products.htm

Tabuchi, T; Gallus, S.; Shinozaki, T.; ve ark. (2018) Heat-not-burn tobacco product use in Japan: Its prevalence, predictors and perceived

symptoms from exposure to secondhand heat-not-burn tobacco aerosol. Tob. Control 27, e25–e33

US Department of Health and Human Services. E-cigarette use among youth and young adults: a report of the Surgeon General (2016). Atlanta, GA: US Department of Health and Human Services, CDC

Vardavas CI, Anagnostopoulos N, Kougias M, ve ark. (2012) Short-term pulmonary effects of using an electronic cigarette: impact on respiratory flow resistance, impendence, and exhaled nitric oxide. CHEST. 141(6):1400–1406.

AİLE PLANLAMASI VE KONTRASEPSİYON

Hilal AKTÜRK

- Kurum Bilgisi: Kadın Hastalıkları ve Doğum, Adıyaman Kahta İlçe Devlet Hastanesi, Sağlık Bakanlığı, Adıyaman /TÜRKİYE
- ORCID: 0000-0001-7984-9653
- Mail: akturkhil91@gmail.com

Mustafa Cengiz DURA

- Kurum Bilgisi: Kadın Hastalıkları ve Doğum, Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İstanbul /TÜRKİYE
- ORCID: 0000-0003-4083-8556
- Mail: cengizdura@gmail.com

Türkiye'de Doğum Kontrolü ve Aile Planlamasının Evrimi

Türkiye'nin nüfus ve aile planlaması politikaları, 1965'ten bu yana etkili bir biçimde yürütülmektedir. Özellikle aile planlaması çalışmalarının başlangıcından bu yana kaba doğum oranları ve doğurganlık hızlarında gözlemlenen değişiklikler bu politikaların etkisini göstermektedir. Örneğin, ülkemiz genelinde kaba doğum hızı binde 22.9 iken, bu oran kentsel bölgelerde 21.7, kırsal yerleşim alanlarında ise binde 24 olarak tespit edilmektedir (Gökmen, 2001).

Hacettepe Üniversitesi Nüfus Etütleri Enstitüsü'nün verileri, 1970'lerden itibaren nüfus artış hızının binde 20-25 arasında olduğunu göstermektedir. Bu, Türkiye'nin nüfus politikalarının uzun vadede istikrarlı bir şekilde yürütüldüğünü gösteren bir başka kanıt olmuştur (Orer, 2000).

Aile planlamasında bilgi ve farkındalığın yüksek olduğu gözlemlemektedir. Türk kadınlarının %98,2'si en az bir gebelik önleyici yöntemi tanımaktadır. Özellikle modern yöntemler, RIA'nın öne çıkmasıyla birlikte, kadınlar arasında yaygın bir bilinirliğe sahip olmasına rağmen bu bilginin evli çiftlerde biraz daha düşük olduğu göz önünde bulundurulmaktadır (Nüfus Sağlık Araştırması, 1998).

Türkiye'nin sağlık hizmetleri açısından en temel taşlarından biri sağlık ocakları olduğu ifade edilmektedir. 2003 verilerine göre, ülkede toplam 5,883 sağlık ocağı faaliyet göstermekte olup bu ocaklar, gebelik önleyici modern yöntemlerin dağıtımında da kritik bir role sahiptir. 1998 yılında yapılan bir çalışma, bu yöntemlerin yüzde 55,8'inin devlet sektöründen temin edildiğini, bu oranın en büyük kesimini ise sağlık ocaklarının oluşturduğunu ortaya koymaktadır (Sağlık Bakanlığı, 2003).

Türkiye’de Mevcut Kontrasepsiyon Methodu

Aile planlaması programlarının başarısını ölçmek için kullanılan ana göstergelerden biri, gebeliği önleyici yöntem kullanma oranı olmuştur. Şu an Türkiye'de evli kadınların %64'ü bu yöntemleri kullanmaktadır. En yaygın yöntemler arasında RİA ve kondom bulunmaktadır. Ayrıca, geleneksel geri çekme yöntemi de popüler olup Avrupa ile kıyaslandığında, Türkiye'nin uygulamaları farklılık gösterebilmektedir (Türkiye Nüfus Sağlık Araştırması, 2018).

Kontrasepsiyon yöntemlerini bırakma sebepleri arasında yöntem başarısızlığı, gebe kalmak isteme, yan etkiler ve maliyet gibi nedenler

bulunmaktadır. Aile planlaması yöntemleri kullanıldığında, ilk yıl içerisinde bırakma oranları farklılık göstermektedir (Budak ve ark, 2015).

Kadının eğitim seviyesi, doğurganlık tercihleri ve canlı doğum sayısı, doğurganlık kontrol yöntemlerinin seçimi ve kullanım süresi üzerinde belirleyici etkilere sahiptir. Eğitim seviyesi yükseldikçe, yöntem seçimi ve kullanım süresi de etkilenmektedir (Axinn, 2001).

Aile planlamasında kullanılan yöntemlerin bırakılma oranlarında son beş yılda %2'lik bir azalma gözlenmiştir. Geri çekme yöntemi, yöntem başarısızlığı sebebiyle en sık bırakılan yöntemdir. Saka ve arkadaşlarının çalışmasına göre, yöntem başarısızlığında en düşük oran RİA için, en yüksek oran ise kondom için saptanmanmıştır. İnce ve arkadaşlarının çalışmasında, geri çekme yöntemiyle korunanların %9.8'i bu yöntemle gebelik yaşamıştır. Korunurken gebe kalan kadınların yaklaşık yarısı (%57.8) geri çekme yöntemiyle korunurken gebelik yaşadığını ifade etmiştir. Türkiye üreme sağlığı hizmetleri durum analizine göre, gebeliği sonlandırmak için başvuran kadınların %76'sı geri çekme yöntemi kullanmıştır (Türkiye Nüfus Sağlık Araştırması, 2018).

Türkiye'de Aile Planlaması Politikaları ve İstemli Yapılan Düşüklerin Evrimi

Her yıl 600 bin anne ölümünün 75 binini düşükler oluşturmaktadır. İsteyerek yapılan düşükler doğurganlığın düzenlenmesinde eski ve yaygın bir yöntemdir. İstenmeyen gebelikler ve buna bağlı mortalite, etkili aile planlaması hizmetleriyle azaltılabilmektedir. İlk iki ay içerisinde yapılırsa, abortusun anne mortalite riski son derece düşüktür. Yöntem başarısızlığı, isteyerek yapılan düşükleri ve doğurganlığı artırabilmektedir (Türkiye Aile Sağlığı Planlaması, 1998).

1973'te ABD'de indüklenmiş (planlı) abortus yasallaştı ve bugün ABD'de en yaygın cerrahi müdahalelerden biridir (Ely ve ark,1973) Türkiye'de ise 1983'te "Nüfus Planlaması Hakkındaki Kanun" ile düşüklerle ilgili yasal düzenlemeler yapılmıştır. Bu yasa, gebeliğin ilk 10 haftasında, tıbbi sakınca olmadığı durumlarda rahim tahliyesini mümkün kılmıştır (Resmi Gazete, 1983).

Kontrasepsiyon Methodları;

Modern kontrasepsiyon yöntemleri ve geleneksel yöntemler olmak üzere 2 ye ayrılır.

Hormonal Kontraseptifler; kok,minihaplar,postkoital haplar, depo enjeksiyonlar, deri altı implantlar,hormon içeren ria'lar, vajinal halkalar olarak belirlenmiştir. Ayrıca rahim içi araçlar bunlardan biri olarak kabul edilir.

Bariyer yöntemleri sırası ile; kondom,diafram ve spermisidler olarak birbirinden ayrılır. Cerrahi sterilizasyon sırası ile; tüp ligasyonu ve vazektomi olarak 2 ye ayrılır.

Kombine Oral Kontraseptifler (KOK):

KOK, östrojen bileşeni olarak etinil östradiol ve progestin bileşeni olarak norgestel içermektedir. Bu iki hormon kombinasyonu, ovulasyonu inhibe eder, servikal mukusun viskozitesini artırır, endometrial kalınlığı azaltır ve implantasyonu engellemektedir. KOK'lar, düzenli ve doğru kullanıldığında %99 etkilidir. Bu ilaçlar genellikle 28 günlük paketler halinde gelir, bunun 21 veya 22 günü aktif haplardır. Potansiyel yan etkiler arasında bulantı, kilo artışı, amenore ve baş ağrısı bulunmaktadır (Christin, 2013).

Minihaplar:

Sadece progestin içeren bu haplar, KOK'lere kıyasla daha düşük progestin dozajına sahiptir. Servikal mukusu kalınlaştırma, ovulasyonu %40-60 oranında inhibe etme, tübüler hareketi etkileyerek implantasyonu engelleme ve endometrial değişiklikler oluşturma yeteneklerine sahiptir. Günlük aynı saatte alındığında, bu ilaçlar %98 etkilidir. Yan etkiler arasında bulantı, kusma, baş ağrısı ve baş dönmesi bulunmaktadır (Graham, 1982).

Rahim İçi Araçlar (RIA):

Bu cihazlar, polietilen veya paslanmaz çelikten yapılmıştır. Özellikle bakırlı RIA'lar, üst genital kanalda sperm migrasyonunu engeller, ovum taşınmasını ve fertilizasyonu inhibe eder. Bununla birlikte, kullanımın ilk aylarında adet miktarında artış, dismenore ve lekelenme gibi yan etkiler gözlemlenmektedir (Wu, 2014).

Rahim içi cihazlar (RİC), uzun süreli koruma sağlayan kontraseptif yöntemlerdendir. Çeşitli RİC tipleri bulunmaktadır ve genellikle mekanik etkiyle veya ilave edilen ilaçlarla gebeliği engellerler. RİC'lerin başlıca tipleri şunlardır:

Bakırlı RİC'ler:

Cu T-380A: T şeklinde olan bu RİC, bakırın spermleri etkisiz hale getirme özelliğini kullanmaktadır. Spermlerin rahme ulaşmasını ve burada yaşamasını engellemektedir.

Multiload (ML Cu 250 ve 375): Bu cihazlar, T şeklinde olmayan farklı tasarımlara sahip bakırlı RİC'lerdir. Nova T: T şeklinde olan bir başka bakırlı RİC modelidir (Jing-Ying ve ark, 2008).

Hormonlu RİC'ler:

Mirena (Levonorgestrel içeren RİC): T şeklinde bir cihazdır ve levonorgestrel isimli progestin hormonunu salgılamaktadır. Bu, servikal mukusu kalınlaştırarak spermlerin rahme ulaşmasını zorlaştırmakta ve endometriumu incelterek implantasyonu engellemektedir. Ayrıca, bazı kadınlarda ovulasyonu da inhibe edebilmektedir.

Kyleena, Skyla/Jaydess: Bunlar da levonorgestrel içeren diğer RİC'lerdir ancak farklı dozajlarda hormon salgılamaktadır (Chi, 1991).

Non-hormonlu RİC'ler:

Paragard: ABD'de popüler olan bakırlı bir RİC modeli ve GyneFix: Bakırlı boncuklardan oluşan bir dizi şeklinde tasarlanmış bir RİC modelidir.

Enjekte Edilen Kontraseptifler:

Bu kategori hem kombine hem de yalnızca progestin içeren formüllerle temsil edilmektedir. En popüler progestin enjeksiyonlarından olan DMPA, her dozda 150 mg DMPA içerir ve üç ayda bir ve NET-EN ise her dozda 200 mg içerir ve iki ayda bir uygulanmaktadır. Bu ilaçlar, adet düzensizliği, baş ağrısı, kilo alma ve memede hassasiyet gibi yan etkilere neden olabilmektedir (Gallo ve ark, 2008).

Kontraseptif İmplantlar:

Kontraseptif implantlar, cildin altına yerleştirilen ve sürekli düşük dozda progestin hormonu salgılayarak gebeliği önleyen uzun süreli koruma sağlayan cihazlardır. Implantlar, genellikle kolun iç yüzüne, cilt altına yerleştirilmektedir (Averbach, 2013).

Tablo 1. Kontraseptif İmplant Tipleri

Ürün Adı	İçerik	Özellikler	Etkililik Süresi	Notlar
Nexplanon	Etonorgestel isimli progestin hormonunu içerir	Cilt altına yerleştirilen 4 cm uzunluğunda esnek bir çubuktur	Yaklaşık 3 yıl boyunca etkilidir	Düzenli adet kanamalarında değişikliklere neden olabilir
Implanon	Etonorgestel isimli progestin	Nexplanonun önceki versiyonudur	3 yıl süresince etkilidir	Implanon'dan sonra Nexplanon geliştirilmiş ve daha

	hormonunu içerir			kolay uygulanabilir hale getirilmiştir
Norplant	Levonorgestel isimli progestin hormonunu içerir	6 ince esnek kapsülden oluşur.Her bir kapsül kristalize levonorgestel içerir	Koruma süresi 5 yıldır	Norplant artık pek çok ülkede kullanılmamaktadır
Jadelle	Levonorgestel isimli progestin hormonunu içerir	2 ince esnek kapsülden oluşur	5 yıl Süresince etkilidir	

Bariyer Yöntemleri

Bariyer yöntemler, spermlerin rahme ulaşmasını engelleyerek gebeliği önlemeye çalışmakta ve bu yöntemlerin bazıları aşağıda detaylı bir şekilde sıralanmaktadır:

Tablo 2. Bariyer Yöntemler

Ürün Adı	Özellikleri
Erkek Kondomu	Malzeme:Latex,poliüretan,lambksin Uygulama: Penis üzerine takılır,sperm hücrelerini tutar Ekstra Bilgi:Cinsel yolla bulaşan hastalıklardan koruma sağlar
Kadın Kondomu	Malzeme:Nitril,poliüretan ve latex Uygulama:Vajen içine yerleştirilir,sperm hücrelerini tutar Ekstra Bilgi:Cinsel yolla bulaşan hastalıklara karşı koruma sağlar
Diafram	Malzeme:Lateks veya silikon Uygulama:Vajene yerleştirilir.Sperm hücrelerinin girmesini engeller, Ekstra Bilgi:Sperm öldürücü jel ile kullanılmalıdır
Servikal Kap	Malzeme:Silikon Uygulama:Servikse doğrudan oturtulur Ekstra Bilgi:Diaframdan daha küçüktür sperm öldürücü jel veyahut krem ile birlikte kullanılması gerekir
Spermisid	Malzeme:jeller,kremler,fitiller,köpükler Uygulama:Vajina içine yerleştirilir Ekstra Bilgi:Genelde diafram veya servikal kap ile uygulandığında etkinlk gösterir

Cerrahi Sterilizasyon

Cerrahi sterilizasyon, kalıcı doğum kontrolü için cerrahi bir prosedürü ifade etmektedir. Bu, istenmeyen gebelikten kalıcı olarak korunmak isteyen bireyler için uygun bulunmaktadır. Hem erkeklerde hem de kadınlarda uygulanabilen farklı yöntemler vardır: (Marchand ve ark, 2022) Cerrahi sterilizasyon yöntemleri oldukça etkili olup, istenmeyen gebelik riskini neredeyse sıfıra indirmektedir. Ancak, bu işlemler kalıcıdır ve daha sonra geri alınamazlar, bu nedenle bu kararı vermeden önce dikkatlice düşünülmesi gerekmektedir.

Tablo 3. Cerrahi sterilizasyon yöntemleri

Yöntem	Tanım/Uygulama	Etkililik	Not
Vazektomi	Erkeğin sperm taşıyan tüpü olan vaz deferensin kesilmesi	Çok yüksek etkililik	Vazektomi,testesteron seviyesini,cinsel isteği ereksiyon yeteneğini ve orgazmı etkilemez
Tüp Ligasyonu	Kadınların yumurtalık tüplerinin bağlanması ve kesilmesi ile yakından ilişkilidir	Çok yüksek etkililik	Bu işlem mensturasuon döngüsü, hormon seviyesi ve cinsel isteksizliği etkilemez
Salpinjektomi	Yumurtalık tüplerinin tamamen alındığı bir prosedürdür.Yumurtalık kanser riskini azaltır	Kalıcı yöntem	Tam ve kalıcı doğum kontrol yöntemidir
Essure	Yumurtalık tüplerini tıkamak için kullanılan cihazdır	Kalıcı Yöntem	Ciddi yan etkilerden dolayı artık tercih edilmemektedir

Acil Kontrasepsiyon Methodları

Korunmasız cinsel ilişki sonrası olası bir gebeliği önlemek amacıyla kullanılmaktadır. İlişkiden sonraki ilk 72 saat içinde, 50 mcg etinil estradiol ve 1mg norgestel içeren iki hap, ardından 12 saat sonra iki hap daha alınmaktadır. Alternatif olarak, 30 mcg etinil estradiol içeren haplardan üç adet ve 12 saat sonra üç hap daha alınmaktadır (Mithlal, 2016).

Tablo 5. Acil kontrasepsiyon metotları

Yöntem	İçerik	Kullanım	Etkililik	Not
Levonorgestel İçeren Haplar	Levonorgestel	İlk 72 saat 3 gün içinde	Doğru kullanıldığında oldukça etkilidir	Adet döngüsünde değişikliklere neden olur
Ulipristal Asetat	Ulipristal Asetat	İlk 120 saat 5 gün içinde	Doğru kullanıldığında	Adet döngüsünde

			oldukça etkilidir	değişikliklere neden olur
Bakır IUD (Rahim içi cihaz)	Bakır	İlk 5 gün içinde	%99 dan fazla etkilidir	Uzun süreli bir doğum kontrol yöntemi olarak kullanılır

Geleneksel Yöntemler

Geleneksel doğum kontrol yöntemleri, modern tıbbi yaklaşımların yaygınlaşmadığı dönemlerden beri çiftlerin hamilelikten korunma arayışlarında başvurduğu yöntemler olarak bilinmektedir. Takvim yöntemi gibi adet döngüsüne dayalı yaklaşımlar, kadının ovulasyon zamanını tahmin etmeye çalışarak, bu dönemde cinsel ilişkiden kaçınılmasını önermektedir. Coitus interruptus ya da bilinen adıyla geri çekilme yöntemi, erkeğin ejakülasyon anını kontrol ederek gebeliği önlemeyi amaçlamaktadır. Ancak bu yöntemlerin etkililikleri, kullanıcının deneyimine, bilgisine ve uygulama sıklığına bağlı olarak değişkenlik gösterebilmektedir.

Takvim Yöntemi: Bu yöntem, bir kadının menstrüel döngüsünü yakından takip ederek ovulasyon dönemini belirlemeye çalışmaktadır. Kadın, birkaç ay süresince adet döngüsünün ilk gününü kaydederek ovulasyonun muhtemel olduğu günleri hesaplamaktadır. Bu dönemde cinsel ilişkiden kaçınılarak gebelik riski minimize edilmektedir.

Coitus Interruptus: Bilinen diğer adıyla "geri çekme" yöntemi, erkeğin ejakülasyon anından hemen önce cinsel ilişkiyi durdurması ve menisini vajina dışına boşaltmasına dayanmaktadır (Demir ve ark, 2021).

Vajinal Lavaj: Bu yöntem, cinsel ilişkiden sonra spermlerin vajinadan dışarı atılmasını sağlamak için vajinanın su veya diğer sıvılarla yıkanması işlemi olarak adlandırılmaktadır.

Laktasyonel Amenore: Bu doğal kontraseptif yöntem, yenidoğan bebeği emziren anneler için geçerli ve prolaktin hormonunun yüksek seviyeleri, emzirme süresince ovulasyonu doğal olarak baskılamakta ve bu nedenle, annelerin bebeğini sık sık ve tamamen doğal olarak emzirmeleri önerilmektedir.

Geleceğin Kontrasepsiyon Yöntemleri: Yenilikçi Yaklaşımlar ve Araştırmalar

21. yüzyılın başlangıcından bu yana, kontrasepsiyon alanındaki yenilikler, bireylerin üreme sağlığına daha önce hiç olmadığı kadar kontrol sahibi olmalarını sağlamaktadır. Ancak, hala birçok insan için ideal doğum kontrol yöntemini bulmak zordur; çünkü bazıları için hormon bazlı yöntemlerin yan etkileri olabilmekte veya bazı yöntemler etkili olmayabilmektedir. Bu, bilim insanlarını ve araştırmacıları hem erkekler hem de kadınlar için daha etkili, güvenli ve kişiye özel kontrasepsiyon yöntemlerini araştırmaya teşvik etmektedir. Bu bağlamda, geleceğin kontrasepsiyon teknolojileri ve stratejileri, bize sadece doğum kontrolünde değil, aynı zamanda cinsel ve üreme sağlığının genelinde nasıl ilerleyeceğimizi göstermektedir.

Non-Hormonal Doğum Kontrol Hapları

Günümüze dek geliştirilen birçok doğum kontrol hapı hormonal bazlıdır. Ancak, bazı araştırmacılar, sperm hücrelerinin yumurtayı dölleme yeteneğini engelleyen non-hormonal bileşikler üzerinde çalışmaktadırlar.

Vasalgel

Erkekler için bir kontraseptif yöntem olan Vasalgel, vaz deferens içerisine enjekte edilen jeldir. Bu jel, sperm hücrelerinin geçişini engelleyerek kontraseptif etki göstermektedir. Hormonal olmayan bu yöntemin, reversibl (geri dönüşümlü) olduğu ve yan etkilerinin minimal olduğu belirtilmektedir (Wolter ve ark, 2017).

Cilt Altı İmplantlar

Etkinliği kanıtlanmış ve mevcut olan Nexplanon gibi cilt altı implantlar, kadınlarda üç yıl boyunca doğum kontrolü sağlamaktadır. Gelecekte bu implantların etkili süreleri daha da uzatılabilmektedir.

Uzaktan Kumandalı Doğum Kontrol Cihazları

MicroCHIPS adında bir şirket, uzaktan kumandalı ve yeniden doldurulabilir bir doğum kontrol implantı üzerinde çalışmaktadır. Bu cihaz, istenilen zamanlarda östrojen ve progestin salgılayabilmektedir (Haddad ve ark, 2021).

Erkekler için Doğum Kontrol Hapı

DMAU (dimethandrolone undecanoate) gibi bileşikler, erkekler için potansiyel doğum kontrol haplarının temelini oluşturabilmekte ve bunlar, testosteron benzeri etkiler gösterebilmekte ancak sperm üretimini baskılamaktadır (Thirumalai ve ark, 2019).

Topikal Jeller

Nesterone/Testosteron (NES/T) kombinasyonu, erkekler için potansiyel bir doğum kontrol jeli olarak değerlendirilmektedir. Bu jel, günlük olarak cilde uygulandığında sperm üretimini baskılamaktadır (Anawalt ve ark, 2019).

Bu potansiyel yöntemlerin çoğu, klinik deney aşamalarında olup, tümü için geniş çaplı klinik deneyler ve güvenlik değerlendirmelerinin tamamlanması gerekmektedir. Sonuç olarak, yeni bir kontraseptif yönteminin genel popülasyon için kullanıma sunulması, başlangıçta belirlenen potansiyelinden yıllar alabilir.

KAYNAKLAR

Anawalt BD, Roth MY, Ceponis J, Surampudi V, Amory JK, Swerdloff RS, Liu PY, Dart C, Bremner WJ, Sitruk-Ware R, Kumar N, Blithe DL, Page ST, Wang C. Combined nestorone-testosterone gel suppresses serum gonadotropins to concentrations associated with effective hormonal contraception in men. Andrology. 2019 Nov;7(6):878-887.

Averbach S, Hofler L. Long-Acting Reversible Contraception With Contraceptive Implants and Intrauterine Devices. JAMA. 2022 May 24;327(20):2013-2014.

Axinn, W.g.& Barber, J.S (2001). Mass education and fertility transition American Sociological Review, 481-505

Budak MŞ, Toğrul C, Balsak D, Sakar MN, Tahaoğlu AE, Akgöl S, Şentürk MB. İsteğe Bağlı Küretaj Olan Kadınların Kontrasepsiyon Yöntemleri ve Küretaj Nedenleri Açısından Değerlendirilmesi, Jinekoloji-Obstetrik ve Neonatoloji Tıp Dergisi 2015;12(3):106-9.

Chi IC. An evaluation of the levonorgestrel-releasing IUD: its advantages and disadvantages when compared to the copper-releasing IUDs. Contraception. 1991 Dec;44(6):573-88.

Christin-Maitre S. History of oral contraceptive drugs and their use worldwide. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. 2013 Feb;27(1):3-12.

Demir O, Ozalp M, Sal H, Aran T, Osmanagaoglu MA. Evaluation of the frequency of coitus interruptus and the effect of contraception counselling on this frequency. J Obstet Gynaecol. 2021 Apr;41(3):453-458.

Ely, John Hart. “The Wages of Crying Wolf: A Comment on Roe v. Wade.” The Yale Law Journal, vol. 82, no. 5, 1973, p. 920.,

Gallo MF, Grimes DA, Lopez LM, Schulz KF, d'Arcangues C. Combination injectable contraceptives for contraception. Cochrane Database Syst Rev. 2008 Oct 8;2008(4):CD004568.

Gökmen O., Çiçek N. Türkiye'de Aile Planlamasının Durumu,Günümüzde Kontrasepsiyon,Nobel Kitabevi,1th Ed.2001 ;1-6, 237-256

Graham S, Fraser IS. The progestogen-only mini-pill. Contraception. 1982 Oct;26(4):373-88.

Haddad LB, Townsend JW, Sitruk-Ware R. Contraceptive Technologies: Looking Ahead to New Approaches to Increase Options for Family Planning. Clin Obstet Gynecol. 2021 Sep 1;64(3):435-448.

Jinying L, Ying L, Xuan G, Yanli G, Jianping L. Investigation of the release behavior of cupric ion for three types of Cu-IUDs and indomethacin for medicated Cu-IUD in simulated uterine fluid. Contraception. 2008 Apr;77(4):299-302.

Marchand GJ, Masoud AT, King AK, Brazil GM, Ulibarri HM, Parise JE, Arroyo AL, Coriell CL, Goetz SP, Moir CJ, Govindan ML. Salpingectomy, tubal ligation and hysteroscopic occlusion for sterilization. Minerva Obstet Gynecol. 2022 Oct;74(5):452-461.

Mittal S. Emergency contraception: which is the best? Minerva Ginecol. 2016 Dec;68(6):687-99.

Nüfus Sağlık Araştırması -1998, Hacettepe Üniversitesi Nüfus Etütleri Enstitüsü, MEASURE+,Macro International Inc. Ankara, 1999

Sağlık Bakanlığı istatistik geri bildirim 2003 birinci yarısı verisi www.sagllik.gov.tr/extras/istatistikler/(eriþim tarihi 30.07.2004).http://www.sck.gov.tr/wp-content/uploads/2020/08/TNSA2018_ana_Rapor.pdf

Taylor M.,Reide P.Endokrin ve Üreme Sistemleri,Mosby's Crash Course,Farmakoloji,Çeviri Editörü:Orer H.S.,1.th Ed.2000;135-154

Thirumalai A, Ceponis J, Amory JK, Swerdloff R, Surampudi V, Liu PY, Bremner WJ, Harvey E, Blithe DL, Lee MS, Hull L, Wang C, Page ST. Effects of 28 Days of Oral Dimethandrolone Undecanoate in Healthy Men: A Prototype Male Pill. J Clin Endocrinol Metab. 2019 Feb 1;104(2):423-432.

Türkiye(NüfusPlanlamasıhakkındakikanun)1983https://www.mevzuat.gov.tr/mevzuat?MevzuatNo=2827&MevzuatTur=1&MevzuatTertip=5

Türkiyede Ana Sağlığı, Aile planlaması hizmetleri ve isteyerek düşükler ,türkiye nüfus araştırması – 1998 İleri analiz Sonuçları; Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Halk Sağlığı Anabilimdalı , Türkiye Aile sağlığı ve planlaması,UNFPA

Waller D, Bolick D, Lissner E, Premanandan C, Gamerman G. Reversibility of Vasalgel™ male contraceptive in a rabbit model. Basic Clin Androl. 2017 Apr 5;27:8.

Wu JP, Pickle S. Extended use of the intrauterine device: a literature review and recommendations for clinical practice. Contraception. 2014 Jun;89(6):495-503.

İLAÇ AMBALAJLANMASI VE BİYOBOZUNUR MALZEMELER

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

İLAÇ AMBALAJLANMASI

Yaygın olarak ilaç ambalajlanması hem ambalajın kendisinden hem de paketleme işlemlerinden oluşur ve ilaç üretiminden dağıtım ağları aracılığıyla son müşteriye ulaştırılmasına kadar olan sürecin her adımını kapsar. Ambalajlama teknolojisinin özellikleri sıkı bir şekilde düzenlenmektedir. Dikkate alınan birkaç tipik husus, hastanın güvenliğinden emin olmak, ilacın belirlenen raf ömrü boyunca etkili olduğundan emin olmak, çeşitli üretim partileri aracılığıyla ilacın homojenliğini garanti etmek ve tüm içeriklerin ve prosedürlerin titizlikle izlenmesidir. Ayrıca ambalajlamadaki mikrobiyolojik kontaminasyonun engellenmesi, sterilizasyonun artırılması, ilacın hava, nem, sıcaklık vb. ile bozulmasının önlenmesi gibi etmenlere yönelik araştırma ve geliştirme çalışmaları yapılmaktadır. Çoğu zaman ilacın dağıtımı, dozajı ve kullanımı için ambalajlamaya ihtiyaç duyulur. Ambalajlama kuralları aynı zamanda önlem ifadelerinin ve kullanım talimatlarının etiketlenmesi için de geçerlidir (Karimi Sani ve diğerleri, 2023).

Ambalaj, farmasötik bir ürünün çok önemli bir unsurudur ve ürünün kullanıma, satışa, dağıtıma ve depolamaya uygun hale getirilmesi sürecinde kullanılan malzemelerin korunması olarak tanımlanmaktadır. Stabilite çalışmaları, depolama koşulları vb. gibi yürütülen tüm testlere dayanmalıdırlar (Dilkes-Hoffman ve diğerleri, 2018). Ürün hakkında bilgi sağlamanın yanı sıra, ambalaj bazen satışları teşvik etmek için de kullanılabilir. Ambalaj malzemeleri ürünün işlevselliğini önemli ölçüde etkiler. Ürün ambalajı bilgi aktarmak için kullanıldığında, yazılı içerik veya grafikleri taşıyabilecek şekilde tasarlanmalıdır.

Üretici ve tüketici, üreticinin yüksek kaliteli ambalaj malzemeleri kullanması yoluyla birbirine bağlanır, bu da tüketicinin satılan ürüne güvenmesini sağlar. Kullanılan malzemelerin çeşitliliği ve bunların yapımında yer alan yoğun emek gerektiren prosedür nedeniyle, ambalaj malzemeleri ürünün maliyetine katkıda bulunur (Priyanka ve diğerleri, 2023). Ambalaj malzemelerinde daha az işlenmemiş kaynak kullanılması, kolayca erişilebilen malzemelerden geri dönüştürülebilir veya yeniden kullanılabilir olması, üretim sırasında ve kullanım ömürlerinin sonuna ulaştıktan sonra çevreye olan etkilerinin azaltılması için ambalajlama alanında çok sayıda araştırma yapılmıştır. Bu nedenle çeşitli ambalaj malzemelerini eleştirel olarak değerlendirmek gerekir; her malzemenin uygulama bölgeleri ve her ambalaj malzemesinin yararları ve sakıncaları da aynı derecede önemlidir (Bassani ve diğerleri, 2022). Günümüzde ilaçlar ve tıbbi ürünlere yönelik yeni

ambalajlar, çekici görünme ve modern tasarım gibi özelliklerle öne çıkmaktadır. Ancak satışı artırma ve fark yaratma hedefiyle yapılan ambalajlamadaki modern ve çekici yöntemler ilaç fiyatlarında artışa sebep olmaktadırlar. Bunun yanı sıra aktif ve akıllı ambalajlar kullanılması sayesinde ürünlerin kullanımı daha kolay ve rahat hale gelmekte, hastalar daha güvende olmaktadırlar (Rydzkowski ve diğerleri, 2022).

Hammadde çıkarma ve üretimden, ambalaj dönüşümü ve oluşturulmasına, kullanım sonrası geri kazanım ve katı atık senaryolarına kadar ambalaj değer zincirinin çevresel ve ekonomik etkisi hakkında da düşünülmesi gerekmektedir. Ambalajlamada geri dönüşüme yönelik tasarım yapma ve malzemenin bir sonraki ömrünün nasıl olacağını belirleme bu alanda gelişim ve çözüm bekleyen konular arasındadır. Potansiyel çözümler arasında döngüsel ekonomi konseptlerinin benimsenmesi ve tek malzemeli tasarım veya çok katmanlı uyumlu malzemeler yer almaktadır (Távora de Mello Soares ve diğerleri, 2022).

Medikal ve ilaç sektöründe yeni ambalajlar tasarlanırken çevre koruma boyutuna dikkat edilmektedir. Geleneksel olarak, kapsül kabukları oluşturmak için hayvansal kökenli bir ürün olan jelatin kullanılır ancak bu ürünlerin yerini giderek daha doğal ve daha çevre dostu malzemeler almaktadır. Bu amaçla çevre dostu ekolojik ambalaj malzemeleri araştırılmaktadır. Tamamen doğal bitki bazlı, gluten ve koruyucu madde içermeyen, biyolojik olarak parçalanabilen doğal polisakkaritler içeren kapsüller üretilmektedir. (Rydzkowski ve diğerleri, 2022).

Günümüzde ambalaj endüstrisi, artan üretim ve hammadde maliyetleri, petrokimyasal kaynakların çevreye verdiği gibi sorunlara çözüm bulmaya çalışmaktadır. Bu nedenle ambalaj endüstrisi geri dönüşümlü, çevre dostu, doğada kalıcılığı az olan biyobozunur ambalaj ürünlerinin araştırma ve geliştirme faaliyetlerini desteklemeye ve bu konulara yatırım yapmaya başlamıştır (Sun ve diğerleri, 2017). Özellikle tüketim oranı son derece yüksek olan ve buna bağlı olarak ambalaj atık oranı da artan gıda ürünlerinin paketlenmesinde selüloz, nişasta, protein gibi biyobozunur ve yenilenebilir doğal kaynaklı polimerler ilgi çekmeye başlamıştır (Çelebi ve Dehmen,2013).

Eko tasarım, ürünlerin yaşam döngüleri boyunca çevresel performanslarını iyileştirmeyi, ürünlerin tasarımına ve geliştirilmesine çevresel boyutların dahil edilmesini içerir. Ambalajın eko-tasarımı çevresel performansı artırabilir, farmasötik ürünlerin ve aynı zamanda paketleme maliyetlerinin azaltılmasına yardımcı olabilir. Bununla birlikte, ilaç sektörü

sıkı bir şekilde düzenlenmektedir ve ambalajlamadaki değişikliklere ilişkin esneklik oldukça sınırlıdır ve bu da oldukça bürokratik bir süreci kapsamaktadır (Bovea ve Pérez-Belis, 2012).

Bu nedenle, değişiklikleri teşvik etmek ve farmasötik ambalajın çevresel performansını iyileştirmek için endüstriye, yaşam döngüsü boyunca çevresel bilgilerin dahil edilmesine dayalı eko tasarımı destekleyecek sağlam değerlendirmelere dayalı bilgilerin sağlanması gerekmektedir.

Yaşam Döngüsü Değerlendirmesi (LCA) metodolojisi, bir ürünün yaşam döngüsü süresince girdilerinin, çıktılarının ve çevreye olan etkilerinin derlenmesinden ve değerlendirilmesinden oluşur (Dekoninck ve diğerleri, 2016). LCA çalışmalarında çevresel etkiler, kaynakların çıkarılmasından malzeme ve ürünlerin üretimine, dağıtımından, kullanım ömrünün sonuna kadar bütünsel bir bakış açısıyla değerlendirilmektedir. LCA, eko tasarımı desteklemek amacıyla ambalajın çevresel performansını iyileştirmeye yönelik farklı fırsatların çevresel etkilerini belirlemeye ve değerlendirmeye olanak tanır. LCA'yı temel alan eko tasarım, doğrulanabilen ve detaylandırılabilen bilgilere dayalı olarak sağlam bilgiler sağlama potansiyeline sahiptir. Öte yandan, LCA sonuçlarının yorumlanması ve kullanılması, ilaç sektörünün karar vericileri ve tasarımcıları da dahil olmak üzere uzman olmayanlar için (Bovea ve Pérez-Belis, 2012; Dekoninck ve diğerleri, 2016).

BİYOBOZUNUR MALZEMELER

Son yıllarda tüketicilerin hayatlarına kolaylık sağlamak amacıyla plastik malzemelerin kullanımı ölçüsüz bir şekilde gerçekleştirilmektedir. Bu malzemelerin üretimi yıllık olarak 390 milyon tonu aşmaktadır ve çoğunlukla petrolden türetilen sentetik plastikler üretilmektedir. Bununla birlikte, çevre bilincinin gelişmesiyle birlikte, nüfusta ve dolayısıyla endüstride bu malzemelerin biyolojik olarak parçalanabilen polimerlerle değiştirilmesine büyük ilgi duyulmaktadır (Dursun ve diğerleri; 2010). Bu farkındalığa rağmen biyolojik olarak parçalanabilen plastiklerin üretimi hala toplam plastik üretiminin %1'inden azını temsil etmektedir. Plastik malzemelerin en çok kullanıldığı sektörlerden biri de ambalaj segmenti, özellikle de gıda ambalajıdır (Shaikh ve diğerleri, 2021). Gıda ambalajları büyük miktarlarda üretilmekte ve çoğunlukla tek kullanımlık formda kullanılmaktadır (Dilkes-Hoffman ve diğerleri, 2018).

Önümüzdeki yıllarda bozunmayan plastik ambalajların, biyopolimer bazlı biyolojik olarak parçalanabilen ambalajlarla değiştirilmesi beklentisini güçlendirmektedir (Shaikh ve diğerleri, 2021).

Biyobozunur plastik ambalajlar, uygun koşullar altında (nem, sıcaklık ve oksijene erişim) çevreye toksik veya zararlı madde kalıntısı bırakmadan canlı mikroorganizmalar tarafından ayrıştırıldığı için petrol türevi sentetik plastiğin olumsuz etkilerini azaltabilir (Karimi Sani ve diğerleri, 2023).

Ayrıca bu polimerlerin üretimi, petrolden elde edilenlere kıyasla karbon emisyonlarının azaltılması gibi ek faydalar sunmaktadır. Ambalajların imalatında kullanılan biyopolimerler üç ana gruba ayrılabilir: bitkisel karbonhidratlar ile hayvansal ve bitkisel proteinleri (örn. nişasta, jelatin) içeren biyokütleden veya doğal malzemelerden elde edilen polimerler; biyolojik monomerlerden (örn. polilaktik asit, polivinil alkol) ve mikroorganizmalardan elde edilen biyolojik olarak parçalanabilir polimerlerden (örn. polihidroksialkanoatlar, ksantan zamkı) kimyasal işlemlerle üretilen sentetik biyolojik olarak parçalanabilir polimerler (Kumar ve diğerleri, 2015; Shaikh ve diğerleri, 2021). Doğal malzemelerden elde edilen polimerler arasında, tarımsal sanayi artıklarından elde edilenler, kolaylıkla bulunabilen ve genellikle varış noktasına ulaşan malzemeler vurgulanmalıdır

FOTOLİZ, FOTOSTABİLİTE ve FOTOGÜVENLİK

Herhangi bir ambalaj malzemesinin temel amacı, içeriğinin korunması, raf ömrünün uzatılması ve kullanıcının bilgilendirmesidir. Çevreyi ürünün veya ambalaj atıklarının olumsuz etkilerinden korumak kadar, ürünü yoğun ısı, güneş ışığı, oksijen gibi zararlı çevresel faktörlerden korumak da büyük önem taşımaktadır.

İlaçlarda stabilite, ilacın ambalajı içinde ve uygun saklama koşulları altında belirlen raf ömrü boyunca bozulmadan kalması veya kimyasal, fiziksel özelliklerini korumasıdır. Bir ilaç raf ömrü boyunca beş stabilite özelliğine sahip olmalıdır: Kimyasal, Fiziksel, Mikrobiyolojik, Terapötik ve Toksikolojik Stabilite (Acartürk, 2006). İlaç etkin maddesinin stabilitesi, formülasyonu, koruyucu madde kullanımını ve ambalaj türünü belirler.

Hidroliz, Oksidasyon ve Fotoliz etkin maddenin parçalanma mekanizmaları veya ilaç bozunma mekanizmaları olarak tanımlanır. Kimyasal bir birleşiğin fotonlar tarafından parçalanması olarak açıklanan fotoliz reaksiyonlarında enerjisi yüksek ışıklar etkindir. Dalga boyu ve enerji

arasındaki ters ilişki dikkate alındığında elektromanyetik spektrumun görünür (400-750 nm) ve ultraviyole (UV) (100-400 nm) bölgelerinden kaynaklı ışınlar fotolize neden olur. Bu durum ilaçların hem güneş ışığı hem oda gibi kapalı ortamlarda fotoliz bozunmasına maruz kalabileceğini göstermektedir (Acartürk ve diğerleri, 2006). Fotoliz özelliğine sahip etkin maddeler içeren ilaçlara hem imalat sırasında hem de saklama sırasında farklı yöntemler uygulanması gerekmektedir. Fotoliz uygun ambalaj kullanılarak (renkli cam, (amber), blister ambalaj ve Alimunyum folyo) ve UV ışığı soğuran maddeler kullanılarak (PABA, fenil salisilat) önlenebilir. Amber cam, ışığı yaklaşık 470 nm'nin üzerinde ilettiği için UV bölgesinde soğuran ilaçlar için uygundur. Bu amaçla opak bir ikincil paket de kullanılabilir. Işığa duyarlı ilaçlar için kullanılacak kapların ışık geçirgenlik özelliklerini değerlendirmek amacıyla ışık geçirgenlik testleri uygulanabilmektedir (Ahmad ve diğerleri, 2016). Cam, tüm ambalajların ağırlığının %20'sini oluşturur. Hammaddeleri doğada bol miktarda mevcut olduğundan daha yeşil kabul edilir. Cam, ABD Gıda ve İlaç İdaresi tarafından 'GRAS' olarak derecelendirilen veya 'genel olarak güvenli olarak kabul edilen' tek ambalaj malzemesidir. Cam, çevre dostu bir farmasötik ambalaj malzemesi olarak yaygın şekilde kullanılmaktadır (Singh ve diğerleri, 2011). Yeni şişe ve kavanozların üretiminde camın geri dönüştürülmesi önemli ölçüde daha az enerji gerektirir ve bu nedenle kaynakların korunması açısından tercih edilir.

Farmasötiklere yönelik bir paketleme sisteminin gereklilikleri, üründen ürüne, yani katı veya sıvı dozaj formuna göre farklılık gösterir. Sıvı dozaj formu ile kap arasında katı dozaj formuna göre daha büyük bir etkileşim olasılığı vardır. Belirli bir ilaç veya ürün için bir paketleme sisteminin etkinliği, fotostabilite çalışmaları yapılarak değerlendirilebilir. Fotostabilite çalışmalarında ilacın çözünürlüğüne ve reaksiyon ortamının seçimine, ilaç molekülünün spektral özelliklerine, ilaç molekülünün güneş, UV ve görünür ışığa duyarlılığına, ilaç molekülünün spektral özelliklerine uygun reaksiyon kabına ve radyasyon kaynağına, ön çalışmalardan elde edilen fotobozunma modu ve fotoürünlerin doğası hakkındaki bilgilere, bozulmamış malzemedeki bozulmamış ilacı ve foto ürünleri belirlemek için geçerliliği kanıtlanmış stabilite gösteren bir analiz yöntemine gerek duyulmaktadır (Ahmad ve diğerleri, 2016). Fotostabilite testi, ilaç endüstrisi tarafından taşıma, paketleme ve etiketlemeyi değerlendirmek için gereklidir.

Fotostabilite deneylerinde sıcaklık etkisinin olmaması için ortam sıcaklığı deneyler sırasında sabit ve kontrollü tutulur. Fotostabilite deneyinde ışık kaynaklarının türü ICH (International Commision of Harmonization)

tarafından belirlenmiştir ve iki ışık kaynağı seçeneği sunulmuştur. İlk seçenek görünür ve UV dalga boylarını içeren yapay gün ışığı veren floresan lambası, ksenon veya metal halojenür lamba gibi D65/ID65 emisyon standardına benzer bir çıktı üretmek üzere tasarlanmış herhangi bir ışık kaynağıdır. D65, ISO 10977 (1993)'te tanımlanan dış mekan gün ışığına yönelik uluslararası kabul görmüş standarttır. ID65 eşdeğer iç mekan dolaylı gün ışığı standardı olarak verilir (ICH guideline,1996). İkinci seçenek ise incelenecek örneğin hem soğuk beyaz floresana hem de yakın ultraviyole lambaya maruz bırakılmasıdır. ISO 10977(1993)'de belirtilen standartlara benzer bir çıktı üretmek üzere tasarlanmış soğuk beyaz floresan lamba ve maksimum enerji emisyonu 350 nm ile 370 nm arasında olan, 320 nm ila 400 nm arasında spektral dağılıma sahip bir yakın UV floresan lamba kullanılmalıdır (ICH guideline,1996).

Fotogüvenlik, UV/görünür ışık varlığında ilaçların aracılık ettiği bir dizi fotobiyolojik reaksiyonu ifade eder. Bir bileşiğin fotobiyolojik reaksiyon oluşturma potansiyeline sahip olup olmadığının belirlenmesinde öncelikli karar noktası, 290-700 nm aralığında ışığın soğurulması ve ilacın ışığa maruz kalan dokularda bulunmasıdır. Elektromanyetik spektrumun UVC (200–290 nm), UVB (290–320 nm), UVA (320–400 nm) ve görünür ışık (400–750 nm) bölgeleri bu durum açıklanırken dikkate alınmalıdır. 290-700 nm'lik dalga boyları, dünya yüzeyindeki güneş ışığının ana aralığını temsil eder; UVC bölgesi tamamen ozon tabakası ve atmosferdeki gazlar tarafından emilir. Bu nedenle, tüm düzenleyici kılavuzlarda 290-700 nm bölgesindeki ışık soğrulmasının, bir bileşiğin fotogüvenlik değerlendirmesi için karar noktasını temsil ettiğini göstermektedir. Dikkate alınması gereken diğer bir husus ise sistemik uygulamayı veya dermal uygulamayı takiben deride ve gözde mevcut olan ilacın seviyesidir (Henry ve diğerleri, 2009). Bir kimyasalın çözeltideki ışığı soğurmasının ölçümü molar soğurma katsayısı (ε) (L/mol/cm) veya molar yok olma katsayısı (MEC) olarak açıklanır. Belirli bir dalga boyunda maddenin molü başına emilen ışık miktarıyla belirlenen fizyokimyasal bir sabittir (Henry ve diğerleri,2009). Bir çözeltinin soğurduğu ışık miktarı, ışık tarafından ortamda gidilen yola ve çözelti konsantrasyona doğru orantılı olarak bağlıdır. Lambert-Beer Kanunu olarak bilinen bu durum A=-logT=εcl olarak ifade edilir. Bu formülde (A) soğurmayı, (T) geçirgenliği, (c) çözelti konsantrasyonu (mol/L) ve (l) ışığın çözelti içinde aldığı yolu (cm) ifade eder. Henry ve arkadaşları 2009 yılında birçok bileşiğin MEC değerlerini 290-700 nm dalga boyu aralığında araştırarak potansiyel fotogüvenlik sorunlarını belirlemeye veya yönetmeye yönelik bir risk değerlendirme stratejisinin MEC

eşiği 1000 L/mol/cm'den büyük olan tüm bileşiklere koşullu olarak uygulanması gerektiği sonucuna ulaşmışlardır (Henry ve diğerleri,2009).

KAYNAKLAR

Acartürk F., Ağabeyoğlu İ., Çelebi N., Değim İ. T., Değim Z., Doğanay T. (2006). Önformülasyon. Modern Farmasötik Teknoloji, TEB Eczacılık Akademisi Yayını, Ankara, 119-140.

Acartürk F. (2006). Reaksiyon Kinetiği ve Stabilite, Modern Farmasötik Teknoloji, TEB Eczacılık Akademisi, Ankara, 141-182.

Ahmad I., Ahmed S., Anwar Z., Sheraz M. A., Sikorski M., (2016). Photostability and Photostabilization of Drugs and Drug Products, Journal of Photoenergy, 8135608.

Bassani F., Rodrigues C., Marques P., Freire F. (2022). Ecodesign approach for pharmaceutical packaging based on Life Cycle Assessment, Science of The Total Environment, 816, 151565.

Bovea M.D., Pérez-Belis V., (2012). A taxonomy of ecodesign tools for integrating environmental requirements into the product design process, Journal of Cleaner Production, 20;1, 61-71.

Çelebi, H. and Dehmen S., (2013). Synthesis and characterization of starch/polycaprolactone based biodegradable nanocomposites. Sigma Mühendislik ve Fen Bilimleri Dergisi, 31: 53-62.

Dekoninck, E.A., Domingo, L., O'Hare, J.A., Pigosso, D.C.A., Reyes, T., Troussier, N., (2016). Defining the challenges for ecodesign implementation in companies: development and consolidation of a framework. J. Clean. Prod. 135, 410-425.

Dilkes-Hoffman, L.S., Lane, J.L., Grant, T., Pratt, S., Lant, P.A., Laycock, B., 2018. Environmental impact of biodegradable food packaging when considering food waste. J. Clean. Prod. 180, 325–334. https://doi.org/10.1016/j.jclepro.2018.01.169.

Dursun, S., Erkan, N., Yeşiltaş, M. (2010) Doğal biyopolimer bazlı (biyobozunur) nanokompozit filmler ve su ürünlerindeki uygulamaları, Journal of Fisheries Sciences, 4(1): 50-77

Henry B., Foti C., Alsante K. (2009). Can light absorption and photostability data be used to assess the photosafety risks in patients for a new drug molecule?, Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology 96 (2009) 57–62.

ICH Harmonised Tripartite Guideline, (1996), Stability Testing: Photostability Testing Of New Drug Substances And Products,

International Conference On Harmonisation Of Technical Requirements For Registration Of Pharmaceuticals For Human Use

Karimi Sani, I., Masoudpour-Behabadi, M., Alizadeh Sani, M., Motalebinejad, H., Juma, A.S.M., Asdagh, A., Eghbaljoo, H., Khodaei, S.M., Rhim, J.W., Mohammadi, F., 2023. Value-added utilization of fruit and vegetable processing by-products for the manufacture of biodegradable food packaging films. Food Chem. 30, 405.

Kumar, A., Srivastava, J., Mallick, N., Singh, A., 2015. Commercialization of

bacterial cell factories for the sustainable production of polyhydroxyalkanoate thermoplastics: progress and prospects. Recent Patents Biotechnol. 9 (1), 4–21.

Priyanka S., Karthick Raja Namasivayam S., Arvind Bharani R. S., Arun J., (2023). Biocompatible green technology principles for the fabrication of food packaging material with noteworthy mechanical and antimicrobial properties-- A sustainable developmental goal towards the effective, safe food preservation strategy, Chemosphere, 336, ,139240.

Rydzkowski T., Wróblewska-Krepsztul J., Kumar Thakur V., Królikowski T. (2022). Current trends of intelligent, smart packagings in new medical applications,Procedia Computer Science, 207, 1271-1282.

Shaikh, S., Yaqoob, M., Aggarwal, P., (2021). An overview of biodegradable packaging in food industry. Curr. Res. Food Sci. 4, 503–520.

Singh A., Kumar Sharma P., Malviya R. (2011). Eco Friendly Pharmaceutical Packaging Material, World Applied Sciences Journal 14 (11): 1703-1716.

Távora de Mello Soares C., Ek M., Östmark E., Mikael Gällstedt, Sigbritt Karlsson (2022). Recycling of multi-material multilayer plastic packaging: Current trends and future scenarios,Resources, Conservation and Recycling, 176,105905.