

Sağlık Bilimlerinde Güncel Tartışmalar

9

Editör
Ali Bilgili



BİDGE Yayınları

Sağlık Bilimlerinde Güncel Tartışmalar 9

Editörler: Ali BİLGİLİ

ISBN: 978-625-6488-23-6

Sayfa Düzeni: Gözde YÜCEL

1. Baskı

BİDGE Yayınları, 2023

Bu eserin bütün hakları saklıdır. Kaynak gösterilerek tanıtım için yapılacak kısa alıntılar dışında yayıncının ve editörün yazılı izni olmaksızın hiçbir yolla çoğaltılamaz.

Sertifika No: 71374

Yayın hakları © BİDGE Yayınları

www.bidgeyayinlari.com.tr - bidgeyayin@gmail.com

Krc Bilişim Ticaret ve Organizasyon Ltd. Şti.

Güzeltepe Mahallesi Abidin Daver Sokak Sefer Apartmanı No: 7/9 Çankaya / Ankara



İçindekiler

<i>Mucorales</i> Takımı Mantar Enfeksiyonlarında Güncel Mikrobiyolojik Tanı	6
Burcu DALYAN CİLO	6
Terapötik İlaç Düzeyi İzlemi.....	15
Duygu ERYAVUZ ONMAZ	15
Farmakolojide Agmatinin Yeri	24
Damla BİNNETOĞLU.....	24
Çalışma Yaşamında Manganez Maruziyeti Ve Manganez İlişkili Parkinsonizm	30
Volkan MEDENİ.....	30
İrem MEDENİ.....	30
Nükleer Tıpta Görüntülemeye Kullanılan Radyofarmasötikler	35
Zeynep AYDIN	35
İnfant Mikrobiyotası Gelişimi Üzerine Doğum Şekli ve Beslenme Yönteminin Etkileri.....	44
Sevde ÇELİK	44
Mukadderat GÖKMEN	44
Beslenme ve Fiziksel Aktivite ile Mikrobiyota Modülasyonunun Obezite Üzerine Etkileri	75
Büşra DEMİRER.....	75
Musa GÜNEŞ.....	75
Obezitede Lipokalinlerin rolü	89
Kenan BİNNETOĞLU	89
Adli Patolojide Sık Rastlanan Çocukluk Çağı Alt Solunum Yolu Enfeksiyonları.....	95
Doğuş ÖZDEMİR KARA	95
Minimal İnvaziv Kalp Cerrahisinde İnsizyon Teknikleri.....	104
Yasin İNAL	104
Dinçer UYSAL.....	104
Koroner Arter Baypas Cerrahisinde Minimal İnvaziv Greft Hazırlama	114
Caner ÇELİK.....	114
Dinçer UYSAL.....	114
Çocuk Yoğun Bakım Ünitesinde Kardiyopulmoner Resüsitasyon Monitörizasyonu	121
Edin Botan.....	121
Gebelikte Tiroid Hastalıkları Nasıl Tedavi Edilmeli?.....	124
Özlem DOĞAN.....	124
Yaşlı Hastalarda Akut Lenfoblastik Lösemi Ve Yönetimi.....	133
Mine KARADENİZ	133
Pankreas Tümörleri	146
Pınar ÖZDEMİR AKDUR	146
Pankreas Kistik Neoplazileri	157
Metin YALAZA	157
Overin Kistik Kitleleri.....	168

Pınar Özdemir AKDUR	168
Prostat Kanseri ve Güncel Prostat Biyopsi Yöntemleri (Üroonkoloji Tanı yöntemleri).....	181
Arda Taşkın TAŞKIRAN.....	181
Dursun BABA.....	181
Üriner sistem taş hastalığı tedavisinde Ekstrakorporeal Şok Dalga Litotripsi (ESWL) (Üriner Sistem Taş Hastalığı Tedavileri).....	206
Arda Taşkın TAŞKIRAN.....	206
Dursun BABA.....	206
Subkutan Enjeksiyon Uygulamaları	212
Gülistan YURDAGÜL.....	212
Rotator Manşet Yaralanmaları ve Tedavisi.....	222
Yunus Emre KABAN.....	222
Büşra GÜRÇAY.....	222
Halit ÇELİK.....	222
Romatoid Artrit Hastalığında Uygulanan Güncel Tedavi Yaklaşımları.....	229
Büşra GÜRÇAY.....	229
Yunus Emre KABAN.....	229
Halit ÇELİK.....	229
Sağlık Turizminde Yenilikçilik Ve Dijitalleşme	237
Fuat YALMAN	237
Yalçın KARAGÖZ.....	237
Yaşlı Bireylerin Yaşam Doyumu Düzeylerinin Yerinde Yaşlanma ve Yaşlanmama Durumuna Göre İncelenmesi.....	248
Berfin GÜLTEKİN.....	248
Dilek KOCABAŞ	248
Propolisin Biyokimyası ve Biyolojik Önemi	259
Farnoud NASİRİ	259
Yeliz KAYA KARTAL.....	259
Tevhide SEL.....	259
Deprem ve Crush Sendromu	279
Mustafa Özkan FIRAT	279
Mehmet Emin ATAY	279
Sitokinler ve İnterlökin-8	290
Yeliz KAYA KARTAL.....	290
Tevhide SEL.....	290
Havayolu Stentleri.....	315
Engin Aynacı.....	315
Onkoloji Hastalarında Hemşirelik Bakımı ve Rehabilitasyon	319
Mehmet Emin ATAY	319

Mustafa Özkan FIRAT	319
Çocuklarda Kardiyojenik Senkop ve Güncel Yaklaşımlar	329
Ali ORGUN.....	329
Hipertansiyon	340
Gülşah YILDIZ DENİZ	340

***Mucorales* Takımı Mantar Enfeksiyonlarında Güncel Mikrobiyolojik Tanı**

Burcu DALYAN CİLO¹

Giriş

Fungal enfeksiyonların epidemiyolojisi değişim göstermekte, son yıllarda immünsüpresif ve hematolojik maligniteli hastalarda küf mantarlarının neden olduğu enfeksiyonların insidansı artmaktadır (Pagano, Caira & Candoni, 2006; Nucci & ark., 2013). İnvazif küf mantarı enfeksiyonlarından en sık *Aspergillus* türleri izole edilirken *Mucorales* takımı mantarlar ikinci sırada yer almaktadır (Pagano, Caira & Candoni, 2006). *Mucorales* takımı küf mantarı enfeksiyonlarının insidansındaki artış, immünsüpresif hasta sayısının artması, antifungal tedavi yaklaşımlarındaki değişiklikler ve tanıda yeni moleküler yöntemlerin kullanılmaya başlanması ile ilişkilendirilmektedir (Millon & ark., 2019).

İnvazif mantar enfeksiyonlarının yüksek mortalite oranları ile seyretmesi nedeniyle erken tanı önem taşımaktadır (Cornely & ark., 2014). Tanıda yaşanan zorluklar nedeni ile klinik, radyolojik ve mikrobiyolojik kriterlere dayanarak proven (kesin, kanıtlanmış), probable (yüksek olasılıklı) ve possible (olası) enfeksiyon tanımlamaları yapılmıştır. Klinik veya radyolojik olarak anormal olduğu saptanan steril bölgelerden aseptik koşullarda alınan biyopsi örneklerinde etkenin histopatolojik, sitopatolojik veya mikroskopik olarak saptanması veya kültürde üretilmesi kanıtlanmış enfeksiyon olarak kabul edilmektedir. Balgam, bronş lavajı, bronkoalveolar lavaj sıvısı gibi steril olmayan örneklerde küf mantarına ait yapıların görülmesi ve kültürde saptanması beraberinde konak faktörleri ve klinik semptomların varlığında yüksek olasılıklı enfeksiyon olarak kabul edilmektedir (Donnelly & ark., 2020).

İnvazif fungal enfeksiyonlarda klinik ve radyolojik bulgular non-spesifik olduğundan uygun antifungal tedavinin başlanabilmesi açısından mikrobiyolojik tanı ve tanımlama önemlidir (Cornely & ark., 2014). Mikrobiyolojik tanıda konvansiyonel (direkt mikroskopi ve kültür), serolojik ve moleküler yöntemler kullanılmaktadır (Cornely & ark., 2014).

***Mucorales* takımı mantarlar**

Mucorales takımı mantarlar doğada çürümüş organik materyaller üzerinde ve toprakta yaygın olarak bulunurlar (Ribes, Vanover-Sams & Baker, 2000). Son taksonomik sınıflandırmaya göre *Rhizopus*, *Lichtheimia*, *Mucor*, *Rhizomucor*, *Cunninghamella*, *Saksenaea*, *Apophysomyces*, *Cokeromyces*, *Actinomucor*, *Syncephalastrum*, *Thamnostylum* klinik önemi olan cinslerdir (Walther, Wagner & Kurzai, 2019). Dünyadaki olguların yaklaşık %75'inden *Rhizopus* spp., *Lichtheimia* spp. ve *Mucor* spp. türleri sorumludur ve *Rhizopus arrhizus* insan enfeksiyonlarından en sık izole edilen türdür (Jeong & ark., 2019).

Mukormikoz için başlıca risk faktörleri diyabet, diyabetik ketoasidoz, metabolik asidoz, hematolojik maligniteler, solid organ maligniteleri, kemik iliği transplantasyonu, uzamış nötropeni, transplantasyon, kortikosteroid kullanımı, yanık ve penetran travmalar, deferoksamin tedavisi, uzun süreli vorikonazol kullanımı, damar içi madde kullanımı, HIV/AIDS, prematürite ve malnütrisyonudur (Prabhu & Patel, 2004; Petrikos & ark., 2012).

¹Doç.Dr., Sağlık Bilimleri Üniversitesi Bursa Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi

Mukormikoz oldukça agresif seyreden anjiyoinvazif bir fungal enfeksiyondur (Skiada & ark., 2011). Etkenin vücuda giriş yolu ve hastanın altta yatan hastalıklarına bağlı olarak farklı klinik tablolar görülür. Klinik tutulumuna göre rinoserebral, pulmoner, kutanöz, gastrointestinal, dissemine veya diğer (endokardit, osteomyelit, peritonit, renal vb.) olarak sınıflandırılır (Petrikos & ark., 2012). Mukormikoza bağlı mortalite yüksek (%40-80) olup tedavi açısından hızlı tanı önem taşımaktadır (Roden & ark., 2005; . Guinea & ark., 2017; Marty & ark., 2016).

Mikrobiyolojik tanı

Direkt mikroskopik inceleme

Taze materyalin direkt mikroskopisi, etkenin olası tanısını koymak ve intraoperatif olarak invazif mantar enfeksiyonunun net cerrahi sınırlarını belirlemek açısından oldukça değerli, ucuz ve hızlı bir yöntemdir (McDermott & ark., 2010).

Mikroskopik inceleme, örneğin direkt ya da KOH ile muamele edilmesi ile yapılabilir. Blankophor ve Calcofluor White gibi floresan parlaticıların KOH ile birlikte kullanılması ile yapılan floresan mikroskopik inceleme, mantar hiflerinin görülme şansını artırır (Walsh & ark., 2012). Blankophor ve Calcofluor white gibi floresan parlaticılar mantar hücre duvarındaki kitine bağlanır ve UV ışığına maruz kaldığında floresans yayar (Hamer, Moore & Denning, 2006).

Mucorales takımı mantarlar hiyalen, septasız veya nadiren septalı, geniş (6-25 µm) çaplı, düzensiz, şerit benzeri, geniş açılı (90°) ile dallanan hif yapıları oluştururlar (Reiss E., Shadomy H.J. & Lyon G.M. (2012) Fundamental Medical Mycology. (First edit). New Jersey: Wiley-Blackwell). Mikroskopik ve histopatolojik incelemede bu yapıların görülmesi ile etkenin 3–5 µm genişliğinde, septalı ve dar açılı dallanma oluşturan *Aspergillus* ve diğer hiyalen küflerden ayrımı yapılabilir ve olası tanı hakkında hızlı bilgi edinilebilir (Cornely & ark., 2019). Bu ayırım antifungal tedavi seçimini etkilediğinden klinik öneme sahiptir. Ancak kesin tanı için örneğin kültürde üretilmesi gerekmektedir (Cornely & ark., 2014). *Mucorales* takımı mantarlar frajil hif yapıları nedeniyle olguların yaklaşık %50'sinde kültürde üretilmemektedir. Bu nedenle, direkt mikroskopik incelemede mantara ait yapıların görülmesi tanı açısından değer taşımaktadır (Walsh & ark., 2012). Kültürde üreme varlığında ise mikroskopik incelemede etkenin görülmüş olması, etken/ kontaminasyon ayrımının yapılması açısından anlamlıdır (Skiada & ark., 2018).

Histopatoloji

Histopatolojik inceleme, dokuda mantara ait yapıların görülmesi ile kültürde üreyen mantarın kontaminasyon olasılığının dışlanması ve damar inavazyonu olup olmadığının saptanması açısından önemli bir tanı aracıdır (Guarner & Brandt, 2011). Histopatolojik incelemede hematoksilen-eozin, periyodik asit-schiff, Grocott-Gomori metenamin-gümüş boyaları kullanılmaktadır (Kung, Chernock & Burnham, 2018). Doku kesitlerinde doku istilası gösteren, pigmentsiz, düzensiz dallanan şerit benzeri hifler görülür (Guarner & Brandt, 2011). Dokuların işlem sırasında kendi üzerine katlanması, yapay çizgiler oluşturarak, hiflerin septalı gibi görünmesine neden olabilir (Cornely & ark., 2019).

Akut lezyonlarda hemorajik enfarkt, koagülasyon nekrozu, anjiyoinvazyon, nötropenik olmayan konakta nötrofil infiltrasyonu ve perinöral invazyon mukormikoz için karakteristik bulgulardır (Chermetz & ark., 2016; Frater, Hall & Procop, 2001).

Ticari olarak temin edilebilen monoklonal anti-*R. arrhizus*-antikoruları kullanılarak immunohistokimyasal yöntemle *Mucorales* hifleri *Aspergillus* hiflerinden %100 duyarlılık ve özgüllükle ayrılabilir (Son & ark., 2020).

Kültür

Kültür tanıda altın standart yöntemdir. Etkenin kültürde üretilmesi, tür tanımlaması ve antifungal duyarlılık testlerinin yapılmasına olanak sağlar. Mikroskopik olarak pozitif örneklerde kültürün duyarlılığının en fazla %50 olduğu belirlenmiştir (Cornely & ark., 2014).

Mucorales takımı mantarlar sikloheksimid içermeyen besiyerlerinde hızla üreyerek (24-48 saat) 3-5 gün içerisinde petri kutusunu dolduran yünüksü koloniler oluştururlar (Reiss E., Shadomy H.J. & Lyon G.M. (2012) Fundamental Medical Mycology. (First edit). New Jersey: Wiley-Blackwell). Örneğin alınması ve ekimi sırasındaki agresif işlemler kültür negatifliğine neden olabileceğinden mucor şüphesi varlığında doku örneklerinin homojenizasyon veya öğütme olmadan işlenmesi kritik öneme sahiptir (Lackner, Caramalho & Lass-Flörl, 2014).

Mucorales takımı mantar sporları çevrede yaygın bulunduğundan balgam, bronkoalveolar lavaj sıvısı, sinüs aspiratı, yara gibi non-steril örneklerdeki üremeler etken/kontaminasyon ayrımı açısından dikkatle değerlendirilmeli, diyabet ya da immünsüpresyon gibi predispozan faktörleri olan hastalarda, gecikmeden klinisyenlere bildirilmelidir. Steril biyopsi materyallerindeki üremeler, invazif hastalık göstergesi olabileceğinden hızla raporlanmalıdır (Reiss E., Shadomy H.J. & Lyon G.M. (2012) Fundamental Medical Mycology. (First edit). New Jersey: Wiley-Blackwell).

Tür tanımlaması

Klinik rutinde cins ve tür düzeyinde tanımlamanın antifungal tedaviyi yönlendirme açısından belirgin etkisi yoktur, ancak epidemiyolojik veri ve salgın araştırmaları açısından önemlidir (Cornely & ark., 2014). Morfolojik incelemeye dayalı klasik fenotipik yöntemlerle tür tanımlaması, farklı türler benzer morfolojik yapı gösterdiğinden zordur, özel besiyerleri ve deneyim gerektirmektedir (Cornely & ark., 2014). Tür tanımlamasında moleküler yöntemler klasik fenotipik yöntemlere göre daha güvenilirdir (Yang & ark., 2016). Küçük ve büyük subünit rRNA genleri arasında bulunan internal transcribed spacer (ITS) bölgesinin dizi analizine dayalı tiplendirme tür düzeyinde tanımlama için en güvenilir yöntem olarak kabul edilmektedir (Schwarz & ark., 2007). Tür tanımlaması için karbon asimilasyon temeline dayalı ID32C ve API 50 CH (bioMerieux; Marcy l'Etoile, France) ticari kitleri bulunmaktadır (Ramani & ark., 1998). Matrix-assisted laser desorption/ionization time-of-flight mass spectrometry (MALDI-TOF MS) tanımlamada kullanılmakta olup henüz standardize edilmemiştir (De Carolis & ark., 2012; SchrodL & ark., 2012).

Serolojik testler

Mucorales takımı mantarlara özgü antijenlerin tespiti için standardize edilmiş serolojik testler mevcut değildir (Cornely & ark., 2014). Kılavuzlar, negatif bulunması durumunda mukormikoz tanısını destekleyeceğinden, invazif fungal enfeksiyon ile uyumlu radyolojik bulguları olan risk grubu hastalarda galaktomannan antijen testinin çalışılmasını önermektedir (Cornely & ark., 2014).

Mucorales takımı mantarların hücre duvarı çok az miktarda ve saptanabilecek düzeyin altında beta glukan içerdiğinden 1,3-β-D-glukan testinin mukormikoz tanısında yeri yoktur (Cornely & ark., 2014).

Mucorales hücre duvarı fucomannanı ile reaksiyon veren bir monoklonal antikor (2DA6) kullanılarak ELİSA ve lateral flow immunoassay testleri geliştirilmiştir ve potansiyel bir yeni tanısal marker olabileceği bildirilmektedir (Burnham-Marusich & ark., 2018).

Kanda *Mucorales*- spesifik T hücrelerinin saptanmasına dayalı enzim-linked elispot (ELISpot) testi bulunmakta olup henüz standardize edilmemiştir (Potenza & ark., 2011).

Moleküler testler

Moleküler yöntemlerle doku örneklerinde *Mucorales* takımı mantarlar saptanabilmektedir. Histopatolojik olarak mantara ait yapıların görüldüğü örneklerde moleküler yöntemlerin uygulanması tanıyı doğrular, bu nedenle uygulanması tavsiye edilmektedir. Ancak bu yöntemlerin validasyonu için klinik çalışmalara ihtiyaç vardır (Cornely & ark., 2014). Pan fungal ve mucorales spesifik primerler kullanılarak yapılan konvansiyonel PCR, real-time PCR ve erime ısısı analizi, RFLP gibi moleküler yöntemler çeşitli çalışmalarda kullanılmıştır (Hsiao & ark., 2005; Machouart & ark., 2006; Springer & ark., 2016). Çalışmaların büyük çoğunluğu ITS gen bölgesi ve 18S rRNA gen bölgesi hedef alınarak yapılmıştır ve *Mucorales* türlerini saptamadaki duyarlılıkları %70-100 arasında değişmektedir (Lackner & ark., 2014; Alvarez & ark., 2019). Taze doku ve formalinle fikse parafine gömülmüş dokularda *Mucorales* türleri saptanabilmekte, formalin DNA hasarına neden olduğundan parafine gömülmüş dokulara göre taze dokuda yapılan testlerin duyarlılığının daha yüksek olduğu belirtilmektedir (Cornely & ark., 2014).

Kanda *Mucorales* DNA'sını saptamaya yönelik çeşitli real-time PCR testleri geliştirilmiştir. Bu testlerin duyarlılığı dokulara göre daha düşük olmasına rağmen oldukça spesifiktirler. Özellikle bağışıklık sistemi baskılanmış hastalarda mukormikozu, geleneksel mikolojik yöntemlerden veya görüntülemeye daha erken teşhis edebildiği saptanmıştır. Örnek alınması invazif işlem gerektirmediğinden yüksek risk altındaki hastaların taranması ve izlenmesi için uygundur ve sağkalımı arttırabilirler (Millon & ark., 2013; Springer & ark., 2016; Ino & ark., 2017).

BAL, biyopsi ve serum örneklerinde *Mucorales* DNA'sını saptamaya yönelik geliştirilmiş ticari olarak temin edilebilen bir test kiti (Mucorgenius®, PathoNostics, Maastricht, The Netherlands) mevcuttur. Yapılan çalışmalar kültür pozitif mukormikoz olgularında kesin tanıdan günlerce önce *Mucorales* DNA'sının saptanabildiğini belirtmekte ve hızlı tanı açısından test umut vaadedici görülmektedir (Mercier & ark., 2019; Springer & ark., 2018).

Mucorales enfeksiyonları ve konak immünitesi ilişkisi araştırmaları sırasında *Mucorales* takımı mantarlara özgü spor kaplayan protein kodlayan ‘*Cot H*’ gen bölgesi bulunmuştur. *Mucorales* ile enfekte farelerin serum, BAL ve idrarında *CotH* geninin PCR ile saptanabildiği ve idrarın PCR için daha iyi bir örnek olduğu gösterilmiştir. Doğrulanmış mukormikoz olgularında yöntemin duyarlılığı %90, özgüllüğü %100 bulunmuş ve *CotH* gen bölgesinin hızlı teşhis için potansiyel bir hedef olabileceği öngörülmüştür (Baldin & ark., 2018).

Moleküler bazlı tanısal testlerin standardizasyon ve validasyonu için klinik çalışmalara ihtiyaç vardır ve günümüzde geleneksel tanı yöntemlerini tamamlayıcı testler olarak kullanılabilirler (Lackner & ark., 2014).

Anfiungal duyarlılık testleri

Mucorales takımı mantarlar için Klinik ve Laboratuvar Standartları Enstitüsü (CLSI) ve Avrupa Antimikrobiyal Duyarlılık Testi Komitesi (EUCAST) tarafından standardize edilen anfiungal duyarlılık test yöntemleri mevcuttur (Alexander & ark., 2017; Chowdhary & ark.,

2015). Antifungal duyarlılık için klinik sınır değerler henüz belirlenmediğinden antifungal duyarlılık testlerinin epidemiyolojik veri elde etme amaçlı uygulanması önerilmektedir (Cornely & ark., 2014). *R. arrhizus*, *R. microsporus*, *L. corymbifera* ve *M. circinelloides* türlerinin amfoterisin B, posakonazol ve itraconazol duyarlılığı için epidemiyolojik eşik değerler tanımlanmıştır (Espinell-Ingroff & ark., 2015).

Sonuç olarak,

Mucorales takımı mantarların mikrobiyolojik tanısında konvansiyonel yöntemler olan direkt mikroskopi ve kültür ilk sırada yer alan, en değerli yöntemlerdir. Bugün için *Mucorales* takımı mantarların direk tanısını sağlayan serolojik testler olmamakla birlikte potansiyel tanısal markerlar umut vadedicidir. Moleküler yöntemler hızlı tanı sağlaması ve non invazif örneklerden çalışılabilmesi nedeniyle avantajlıdır, ancak günümüzde standardizasyon ve validasyonları olmadığı için konvansiyonel yöntemleri destekleyici testler olarak çalışılması önerilmektedir.

KAYNAKÇA

Alexander, B., Procop, G., Dufresne, P. & ark. (2017) Reference Method for Broth Dilution Antifungal Susceptibility Testing of Filamentous Fungi (Third edit). Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute

Alvarez, E., Sutton, D.A., Cano, J. & ark. (2009) Spectrum of zygomycete species identified in clinically significant specimens in the United States. *J Clin Microbiol*, 47, 1650–1656. doi: 10.1128/JCM.00036-09

Baldin, C., Soliman, S.S.M., Jeon, H.H. & ark. (2018) PCR-Based Approach Targeting Mucorales Specific Gene Family for Diagnosis of Mucormycosis. *J Clin Microbiol*, 56(10):e00746-18. doi: 10.1128/JCM.00746-18.

Burnham-Marusich, A.R., Hubbard, B., Kvam, A.J. & ark. (2018) Conservation of Mannan Synthesis in Fungi of the Zygomycota and Ascomycota Reveals a Broad Diagnostic Target. *mSphere*, 3, e00094-18. doi: 10.1128/mSphere.00094-18

Chermetz, M., Gobbo, M., Rupel, K. & ark. (2006) Combined orofacial aspergillosis and mucormycosis: fatal complication of a recurrent paediatric glioma-case report and review of literature. *Mycopathologia*, 181: 723–33. doi: 10.1007/s11046016-0021-8

Chowdhary, A., Singh, P.K., Kathuria, S. & ark. (2015) Comparison of the EUCAST and CLSI Broth Microdilution Methods for Testing Isavuconazole, Posaconazole, and Amphotericin B against Molecularly Identified Mucorales Species. *Antimicrob Agents Chemother*, 59: 7882–7887. doi: 10.1128/AAC.02107-15

Cornely, O.A., Arıkan Akdağlı, S., Donnaoui, E. & ark. (2014) ESCMID and ECMM joint clinical guidelines for the diagnosis and management of mucormycosis 2013. *Clin Microbiol Infect*, 20(3):5-26. doi: 10.1111/1469-0691.12371

Cornely, O.A., Alastruey-Izquierdo, A., Arenz, D. & ark. (2019) Global guideline for the diagnosis and management of mucormycosis: An initiative of the European Confederation of Medical Mycology in cooperation with the Mycoses Study Group Education and Research Consortium. *Lancet Infect Dis*, 19: e405–e421. doi: 10.1016/S1473-3099(19)30312-3

De Carolis, E., Posteraro, B., Lass-Flörl, C. & ark. (2012) Species identification of *Aspergillus*, *Fusarium* and *Mucorales* with direct surface analysis by matrix-assisted laser desorption ionization time-of-flight mass spectrometry. *Clin Microbiol Infect*, 18: 475–484. doi: 10.1111/j.1469-0691.2011.03599.x.

Donnelly, J.P., Sharon, C.C., Kauffman, C.A. & ark. (2020) Revision and Update of the Consensus Definitions of Invasive Fungal Disease From the European Organization for Research and Treatment of Cancer and the Mycoses Study Group Education and Research Consortium. *Clin Infect Dis*, 71(6):1367-1376. doi: 10.1093/cid/ciz1008.

Espinel-Ingroff, A., Chakrabarti, A., Chowdhary, A. & ark. (2015) Multicenter Evaluation of MIC Distributions for Epidemiologic Cutoff Value Definition To Detect Amphotericin B, Posaconazole, and Itraconazole Resistance among the Most Clinically Relevant Species of Mucorales. *Antimicrob Agents Chemother*, 59: 1745–1750. doi: 10.1128/AAC.04435-14

Frater, J.L., Hall, G.S. & Procop, G.W. (2001) Histologic features of zygomycosis: emphasis on perineural invasion and fungal morphology. *Arch Pathol Lab Med*, 125: 375–78. doi: 10.5858/2001-125-0375-HFOZ

Guarner, J. & Brandt, M.E. (2011) Histopathologic Diagnosis of Fungal Infections in the 21st Century. *Clin. Microbiol. Rev.*, 24, 247–280. doi: 10.1128/CMR.00053-10

Guinea, J., Escribano, P., Vena, A. & ark. (2017) Increasing incidence of mucormycosis in a large Spanish hospital from 2007 to 2015: Epidemiology and microbiological characterization of the isolates. *PLoS One*, 12: e0179136. doi: 10.1371/journal.pone.0179136

Hamer, E.C., Moore, C.B. & Denning, D.W. (2006) Comparison of two fluorescent whiteners, Calcofluor and Blankophor, for the detection of fungal elements in clinical specimens in the diagnostic laboratory. *Clin Microbiol Infect*, 12: 181–184. doi: 10.1111/j.1469-0691.2005.01321.x

Hsiao, C.R., Huang, L., Bouchara, J.P. & ark. (2005) Identification of medically important molds by an oligonucleotide array. *J Clin Microbiol*, 43: 3760–3768. doi:10.1128/JCM.43.8.3760-3768.2005

Ino, K., Nakase, K., Nakamura, A. & ark. (2017) Management of Pulmonary Mucormycosis Based on a Polymerase Chain Reaction (PCR) Diagnosis in Patients with Hematologic Malignancies: A Report of Four Cases. *Intern Med*, 56: 707–711. doi: 10.2169/internalmedicine.56.7647

Jeong, W., Keighley, C., Wolfe, R. & ark. (2019) The epidemiology and clinical manifestations of mucormycosis: A systematic review and meta-analysis of case reports. *Clin Microbiol Infect*, 25: 26–34. doi: 10.1016/j.cmi.2018.07.011

Kung, V.L., Chernock, R.D. & Burnham, C.D. (2018) Diagnostic accuracy of fungal identification in histopathology and cytopathology specimens. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, 37: 157–165. doi: 10.1007/s10096-017-3116-3

Lackner, M., Caramalho, R. & Lass-Flörl, C. (2014) Laboratory diagnosis of mucormycosis: current status and future perspectives. *Future Microbiol*, 9: 683–695. doi: 10.2217/fmb.14.23

Lanternier, F., Dannaoui, E., Morizot, G. & ark. (2012) A global analysis of mucormycosis in France: the RetroZygo Study (2005–2007). *Clin Infect Dis*, 54 (1): S35–S43. doi: 10.1093/cid/cir880

Legrand, M., Gits-Muselli, M., Boutin, L. & ark. (2016) Detection of circulating mucorales DNA in critically ill burn patients: preliminary report of a screening strategy for early diagnosis and treatment. *Clin Infect Dis*, 63: 1312–1317. doi: 10.1093/cid/ciw563

Machouart, M., Larche, J., Burton, K. & ark. (2006) Genetic identification of the ' main opportunistic mucorales by PCR-restriction fragment length polymorphism. *J Clin Microbiol*, 44: 805–810. doi: 10.1128/JCM.44.3.805-810.2006

Marty, F.M., Ostrosky-Zeichner, L., Cornely, O.A. & ark. (2016) Isavuconazole treatment for mucormycosis: a single-arm open-label trial and case-control analysis. *Lancet Infect Dis*, 16: 828–837. doi: 10.1016/S1473-3099(16)00071-2

McDermott, N.E., Barrett, J., Hipp, J. & ark. (2010) Successful treatment of periodontal mucormycosis: Report of a case and literature review *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*, 109: e64–e69. doi: 10.1016/j.tripleo.2009.11.012

Mercier, T., Reynders, M.B., Beuselinck, K. & ark. (2019) Serial Detection of Circulating Mucorales DNA in Invasive Mucormycosis: A Retrospective Multicenter Evaluation. *J Fungi*, 5(4): 113. doi: 10.3390/jof5040113

Millon, L., LaRosa, F., Lepiller, Q. & ark. (2013) Quantitative Polymerase Chain Reaction Detection of Circulating DNA in Serum for Early Diagnosis of Mucormycosis in Immunocompromised Patients. *Clin. Infect. Dis*, 56, e95–e101. doi: 10.1093/cid/cit094

Millon, L., Scherer, E., Rocchi, S. & ark. (2019) Molecular Strategies to Diagnose Mucormycosis. *J Fungi*, 5 (1):24. doi: 10.3390/jof5010024

Nucci, M., Garnica, M., Gloria, A.B. & ark. (2013) Invasive fungal diseases in haematopoietic cell transplant recipients and in patients with acute myeloid leukaemia or myelodysplasia in Brazil. *Clin Microbiol Infect*, 19: 745–751. doi: 10.1111/1469-0691.12002

Pagona, L., Caira, M., Candoni, A. & ark (2006) The epidemiology of fungal infections in patients with hematologic malignancies: the SEIFEM-2004 study. *Haematologica*, 91(8):1068-1075.

Petrikkos, G., Skiada, A., Lortholary, O. & ark. (2012) Epidemiology and Clinical Manifestations of Mucormycosis. *Clin Infect Dis*, 54: S23–S34. doi: 10.1093/cid/cir866

Potenza, L., Vallerini, D. & Barozzi, P. (2011) Mucorales-specific T cells emerge in the course of invasive mucormycosis and may be used as a surrogate diagnostic marker in high-risk patients. *Blood*, 118: 5416–5419. doi: 10.1182/blood-2011-07-366526

Prabhu, R.M. & Patel, R. (2004) Mucormycosis and entomophthoromycosis: a review of the clinical manifestations, diagnosis and treatment. *Clin Microbiol Infect*, 10(1):31–47. doi: 10.1111/j.1470-9465.2004.00843.x

Ramani, R., Gromadzki, S., Pincus, D.H. (1998) Efficacy of API 20C and ID 32C systems for identification of common and rare clinical yeast isolates. *J Clin Microbiol*, 36: 3396–3398. doi: 10.1128/jcm.36.11.3396-3398.1998

Reiss, E., Shadomy, H.J. & Lyon, G.M. (2012) *Fundamental Medical Mycology*. (First edit). New Jersey: Wiley-Blackwell

Ribes, J.A., Vanover-Sams, C.L. & Baker, D.J. (2000) Zygomycetes in human disease. *Clin Microbiol Rev*, 13:236-301. doi: 10.1128/CMR.13.2.236

Roden, M.M., Zaoutis, T.E., Buchanan, W.L. & ark. (2005) Epidemiology and outcome of zygomycosis: a review of 929 reported cases. *Clin Infect Dis*, 41: 634–653. doi: 10.1086/432579

Schrodl, W., Heydel, T., Schwartze, V.U. & ark. (2012) Direct analysis and identification of pathogenic Lichtheimia species by matrix-assisted laser desorption ionization-time of flight analyzer-mediated mass spectrometry. *J Clin Microbiol*, 50: 419–427. doi: 10.1128/JCM.01070-11

Schwarz, P., Lortholary, O., Dromer, F. & ark. (2007) Carbon assimilation profiles as a tool for identification of zygomycetes. *J Clin Microbiol*, 45: 1433–1439. doi: 10.1128/JCM.02219-06

Shoham, S., Magill, S.S., Merz, W.G. & ark. (2010) Primary treatment of zygomycosis with liposomal amphotericin B: analysis of 28 cases. *Med Mycol*, 48: 511–517. doi: 10.3109/13693780903311944

Skiada, A., Pagano, L., Groll, A. & ark. (2011) Zygomycosis in Europe: analysis of 230 cases accrued by the registry of the European Confederation of Medical Mycology (ECMM) Working Group on Zygomycosis between 2005 and 2007. *Clin Microbiol Infect*, 17: 1859–1867. doi: 10.1111/j.1469-0691.2010.03456.x

- Skiada, A., Lass-Floerl, C., Klimko, N. & ark. (2018) Challenges in the diagnosis and treatment of mucormycosis. *Med Mycol*, 56(1):93-101. doi: 10.1093/mmy/myx101
- Son, H.J., Song, J.S., Choi, S. & ark. (2020) A comparison of histomorphologic diagnosis with culture- and immunohistochemistry-based diagnosis of invasive aspergillosis and mucormycosis. *Infect Dis*, 52, 279–283. doi: 10.1080/23744235.2020.1716063
- Springer, J., Lackner, M., Ensinger, C. & ark. (2016) Clinical evaluation of a Mucorales-specific real-time PCR assay in tissue and serum samples. *J Med Microbiol*, 65: 1414–1421. doi: 10.1099/jmm.0.000375
- Springer, J., White, P.L., Kessel, J. & ark. (2018) A comparison of *Aspergillus* and Mucorales PCR testing of different bronchoscopic alveolar lavage fluid fractions from patients with suspected invasive pulmonary fungal disease. *J Clin Microbiol*, 56: e01655-17. doi: 10.1128/JCM.01655-17
- Walsh, T.J., Gamaletsou, M.N., McGinnis, M.R. & ark. (2012) Early Clinical and Laboratory Diagnosis of Invasive Pulmonary, Extrapulmonary, and Disseminated Mucormycosis (Zygomycosis). *Clin Infect Dis*, 54: 55–60. doi: 10.1093/cid/cir868
- Walther, G., Wagner, L. & Kurzai, O. (2019) Updates on the Taxonomy of Mucorales with an Emphasis on Clinically Important Taxa. *J Fungi*, 5(4):106. doi: 10.3390/jof5040106.
- Yang, M., Lee, J.H., Kim, Y.K. & ark. (2016) Identification of mucorales from clinical specimens: a 4-year experience in a single institution. *Ann Lab Med*, 36: 60–63. doi: 10.3343/alm.2016.36.1.60

Terapötik İlaç Düzeyi İzlemi

Duygu ERYAVUZ ONMAZ¹

Giriş

Terapötik ilaç düzeyi takibi, ilaç yada ilaç metabolitlerinin düzeylerinin başta kan olmak üzere çeşitli biyolojik matrislerde ölçümüne dayanan, böylece bireysel doz rejimi optimizasyonuna olanak veren bir klinik kimya ve klinik farmakoloji dalıdır (Hampden-Thompson & Galindo, 2016).

Biyolojik bir parametrenin izlenmesine dayalı bireysel tedavi yaklaşımı, 1920'lerde insülinle diyabet tedavisinin ortaya çıkmasıyla birlikte bu hastalarda glisemi veya glikozürinin kapsamlı bir şekilde izlenmesi gerektiğinin anlaşılmasıyla başlamıştır (Ahmed et al., 2015). 1950'lerde, başlangıçta bir rodentisit olarak kullanılan varfarin için, yalnızca protrombin zamanı ölçümünden yararlanılarak dozaj ayarlaması yapılabilmiş ve bu sayede varfarin antikoagülan ajan olarak insanlara uygulanabilmıştır (Piatkov, Rochester, Jones, & Boyages, 2010). 1960'larda, lityum, digoksin, fenitoin, fenobarbital, teofilin ve aminoglikozidler gibi dar terapötik indekse sahip birkaç ilacın kan konsantrasyonlarının izlenmesinin tedavi güvenliğini artırdığı gösterildi ve TDM yaygın olarak kullanılabilir hale geldi. Daha sonra bu liste, halen en yaygın takibi yapılan ilaçlar olan vankomisin, karbamazepin, siklosporin ve takrolimus'un eklenmesiyle genişledi (Buclin et al., 2020). Dolayısıyla gelişmiş ülkelerde 1960 yılında TDM'nin temel prensipleri gelişirken, 1970'li yıllarda laboratuvar metodlarının otomasyonu gerçekleşmiş ve 1980'lerde ise TDM kapsamında büyük genişlemeler olmuştur. Gelişmekte olan ülkelerde ise bu süreç oldukça farklıdır. TDM uygulaması ancak 1980'li yılların sonuna doğru başlamış ve özellikle son 10 yılda klinik farmakoloji departmanlarının kurulmasıyla gelişmiştir (Gogtay, Kshirsagar, & Dalvi, 1999). Ülkemizde de TDM uygulaması 1980'lerin sonuna doğru özellikle üniversite hastanelerinde uygulanmaya başlanmıştır (Suldo, Bateman, & Gelley, 2014).

Terapötik ilaç düzeyinin ölçümü TDM'nin yalnızca bir parçası olup TDM aynı zamanda farmakokinetik ve farmakodinamik verilerle ilaç konsantrasyonlarının uygun şekilde uzmanlar tarafından yorumlanmasını, ilaç konsantrasyonu ve doz ayarlaması ile ilgili uygun sonuçların çıkarılmasını içermektedir. Genellikle TDM, reçete edilen bir ksenobiyotigin biyolojik matriste ölçümüyle yapılır, ancak fizyolojik veya patolojik olarak bir bileşikten yoksun olan bireylerde, replasman tedavisi olarak reçete edilen endojen bir bileşiğin ölçümü ve yorumlanması içinde uygulanabilmektedir.

TDM'nin Amaçları

Bireye özgü tedavi yaklaşımı kapsamında gelişmiş olan TDM'nin temel amacı yan etkilerden kaçınarak bir ilacın farmakolojik etkilerini optimize etmektir. Yani uzmanlar tarafından farmakokinetik ve farmakodinamik verilerle birlikte ilaç düzeylerinin değerlendirilmesini, bireye özgü doz ayarlamasının yapılmasını ve böylece hastaya etkin ve güvenilir bir tedavi sağlanmasını amaçlamaktadır (Kang & Lee, 2009). TDM sayesinde ilaçların kan düzeyleri terapötik aralıkta tutularak hastanın advers ilaç etkilerinden korunması,

¹ Doç. Dr, Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı, Konya, Türkiye

etkin bir tedavi sağlanması, ilaç-ilaç, ilaç-diyet etkileşmelerinin önlenmesi, hastanın tedaviye bağlılığının takip edilebilmesi ve bireye özgü dozaj optimizasyonu yapılabilmektedir. Bu kapsamda, TDM multidisipliner bir yaklaşım gerektirmektedir. Doğru ve klinik olarak anlamlı ilaç konsantrasyonlarını sağlamak, akademisyenler, klinisyenler, hemşireler ve eczacılardan oluşan bir TDM ekibi tarafından tam bir işbirliği ile elde edilebilir. TDM'den optimum sonuçların elde edilebilmesini sağlamak için ekip üyeleri arasındaki iletişimin en üst seviyelerde olması gereklidir (Saleem, Basharat, Rana, & Khattak, 2020).

Endikasyonları

TDM her hastada her ilaç için gerekli bir uygulama değildir. TDM kapsamına giren ilaçların belirli karakteristik özellikleri vardır. Özellikle aşağıda belirtilen ilaçlar için TDM uygulaması önem arz etmektedir:

- a) Terapötik indeksi dar olan ilaçlar: Terapötik aralık, hastanın minimum yan etki ile tedaviye etkili bir şekilde yanıt vereceği serum konsantrasyonu aralığıdır. Tedaviden yanıt alınacak kan konsantrasyonu ile ilaca bağlı toksik etkilerin ortaya çıkacağı kan konsantrasyonu yakın olan ilaçlar için TDM uygulaması gereklidir. Örneğin; lityum, siklosporin, takrolimus, aminoglikozit antibiyotikler, karbamazepin, valproik asit, fenitoin, fenobarbital, digoksin, digitoksin, amiodaron, levotiroksin, varfarin, heparin, teofilin, rifampisin.
- b) Tedaviye yanıtı ya da toksisiteyi takip ederek doz ayarlamaya olanak verecek farmakodinamik veya klinik belirteçlerin bulunmadığı ilaçlar: Bu ilaçlarda dozaj değişikliğine hızla yanıt veren, doz ayarlamalarına izin veren açıkça tanımlanmış bir klinik parametre mevcut değildir.
- c) Doz ve klinik sonuç arasında öngörülemez bir ilişki olan ilaçlar. Örneğin, belirli bir doz bir hastada hedeflenen farmakolojik yanıtı oluşturabilirken, aynı doz başka bir hastada toksisiteye neden olabilir.
- d) Toksisitesi hastaneye yatışa, geri dönüşü olmayan organ hasarına ve hatta ölüme yol açabilen ilaçlar.
- e) Serum konsantrasyonu ile etkinliği ve toksisitesi arasında korelasyon olan ilaçlar. Ancak burada dikkat edilmesi gereken nokta güçlü bir şekilde proteine bağlı ilaçlar için (proteine bağlanma $>80\%$), serbest ilaç konsantrasyonu ile klinik sonuç arasında, geleneksel olarak ölçülen toplam ilaç konsantrasyonu (serbest + proteine bağlı) ile klinik sonuç arasından daha iyi bir korelasyon olabileceğidir. Bu özellikle karaciğer veya böbrek yetmezliği olan özel hasta popülasyonlarında oldukça önemlidir. Ayrıca, yaşlı hastalar ve kritik hastalarda da serbest ilaç konsantrasyonları yükselebileceğinden dolayı, bu hastalarda toplam ilaç konsantrasyonlarının izlenmesi yerine serbest ilaç konsantrasyonlarının (serbest fenitoin, serbest valproik asit, serbest karbamazepin vb.) izlenmesi oldukça önemlidir.
- f) Kan düzeyleri farmakokinetik olarak değişkenlik gösteren, dolayısıyla doz ile kan düzeyleri arasında ön görülemez bir ilişki olan, aynı bireyde ya da bireyler arasında farmakokinetiği önemli ölçüde değişkenlik gösteren ilaçlar. Örneğin, vorikanazol, valproik asit, karbamazepin, salisilik asit, fenitoin.

Bu kapsamda, TDM yapılan ilaç grupları ve bu grupta yaygın olarak klinik laboratuvarlarda düzeyleri takip edilen ilaçlara örnekler şu şekildedir:

- a) Antikonvülsanlar: Fenitoin, karbamazepin, valproik asit, fenobarbital, primidon, etosüksimid, lamotrijin
- b) Antidepresanlar: Amitriptilin, nortriptilin, doksepin, imipramin, desipramin, klomipramin, trimipramin, lityum
- c) Antipsikotikler: Klozapin, olanzapin, risperidon
- d) Antineoplastikler: Metotreksat, sisplatin
- e) Antibiyotikler: Amikasin, gentamisin, vankomisin, tobramisin
- f) Kardiyoaftif ilaçlar: Digoksin, kinidin, lidokain, prokainamid, disopiramid
- g) İmmünosupresanlar: Siklosporin, takrolimus, mikofenolik asit
- h) Antiastmatik: Teofilin, kafein
- i) Analjezik: Asetaminofen, asetil salisilik asit ((Jain, Prakash, & Medhi, 2021; Kang & Lee, 2009)

Serum İlaç Düzeylerini Etkileyen Faktörler

Bir ilacın kan konsantrasyonunu ilacın absorpsiyonu, dağılımı, metabolizması ve eliminasyonu gibi farmakokinetik parametrelerin yanı sıra hastanın genetik yapısı, ek hastalıklar, yaş, cinsiyet, kilo, alışkanlıkları (sigara, alkol) ve diyet etkilemektedir. Bir ilaç oral yolla verildiğinde vücutta birkaç aşamadan geçer ve serum veya tam kandaki konsantrasyonu belirli aşamalardan etkilenir.

İlacın kan düzeyini etkileyen farmakokinetik parametreler arasında dozaj formundan salınımı (tablet, kapsül, uzatılmış salınım vb.), emilimi, kandan dokulara dağılımı, karaciğerde aktif ya da inaktif metabolitlere metabolizması (sitokrom P450 enzim sistemi, vücutun başlıca ilaç metabolize edici enzim sistemidir) ve renal, biliyer ya da pulmoner yolla eliminasyonu yer almaktadır. Absorpsiyon yani emilim bir ilacın dozaj formundan sistemik dolaşıma geçişini içeren süreçtir. İlacın uygulama yolu ve oral ilaçlar için ayrıca dozaj formundan salınım süreci emilimi etkileyen önemli faktörlerdir. Örneğın oral yolla alınan ilaçların emilimi yiyecekler, alkol tüketiminden etkilenmektedir ve ilacın plazma pik konsantrasyonlarına ulaşması uzun sürmektedir, ayrıca oral yolla alınan ilaçlar ilk geçiş metabolizmasının etkisine uğramaktadır. Rektal yolla uygulanan ilaçların ise emilimleri düşük seviyede kalabilmektedir. İntravenöz, intramüsküler, sublingual yolla alınan ilaçlarda ise ilk geçiş metabolizmasına uğramadığından biyoyaralanım %100'dür. Bir ilacın emilimini etkileyen faktörler başlıca ilaç ilişkili faktörler ve hasta ilişkili faktörler olarak ikiye ayrılabilir. İlaça bağlı fizikokimyasal özellikler, ilacın çözünürlüğü, parçacık boyutu ve yüzey alanı, çözünme hızı, amorfizm, polimorfizm özellikleri ve dozaj formunun doğası ilacın sistemik emilimini etkilemektedir. İlaç emilimini etkileyen hastaya özgü faktörler (fizyolojik değişkenler) arasında yaş, mide boşalma süresi, bağırsaktan geçiş süresi, hastalık durumu, emilim bölgesindeki kan akışı ve gastrointestinal sistem içeriği yer almaktadır (Bertram-Ralph & Amare, 2023).

Dağılım, bir maddenin vücutta nasıl yayıldığını açıklamaktadır. Bu, ilacın biyokimyasal özelliklerine ve o ilacı alan kişinin fizyolojisine göre değişmektedir. En basit anlamıyla, dağılım iki ana faktörden etkilenmektedir: difüzyon ve konveksiyon. Bu faktörler, ilacın polaritesinden, boyutundan veya bağlanma yeteneklerinden, hastanın sıvı durumundan (hidrasyon ve protein konsantrasyonları) etkilenebilir. Dağılımın amacı, ilacın tasarlanan reseptör bölgesinde etkili ilaç konsantrasyonuna ulaşmasıdır. Bir ilacın etkili olabilmesi için, dağılım hacmi ile tanımlanan belirlenmiş hedef noktasına ulaşması ve aktif olabilmesi için proteine bağlı olmaması gerekmektedir. Vücutta, bir ilaç proteine bağlı veya serbest olabilir. Yalnızca serbest

ilaç, farmakolojik olarak aktif bölgelerinde, örneğin reseptör düzeyinde etki edebilmektedir. Plazma proteinlerine bağlanmadaki herhangi bir azalma, hedef bölgede serbest ilaç düzeyini arttırarak toksisiteye yol açabilmektedir. İlaç moleküllerinin bağlandığı proteinler başlıca, albümin ve alfa-asit glikoproteindir. Bu proteinlerin düzeyleri, hastanın yaşı ve gelişimine, altta yatan herhangi bir karaciğer veya böbrek hastalığına veya beslenme durumuna bağlı olarak değişebilmektedir. Özetle ilaç dağılımını etkileyen faktörler arasında, kandaki ilaç taşıyıcı proteinlerin konsantrasyonu, pH, perfüzyon, vücut su ve yağ dağılımı ve hastalık durumu (örneğin hacim azalması, yanıklar, üçüncü aralık) yer almaktadır (Pleuvry, 2005).

Metabolizma, ilacın vücut tarafından işlenerek aktif ya da inaktif metabolitlere dönüştürülmesidir. Bu genellikle ilacın, renal yolla atılımını sağlayabilecek suda daha fazla çözünür maddelere dönüştürülmesini sağlamaktadır. Bununla birlikte bazı ilaçlar ise ön ilaç formunda üretilmekte olup ancak metabolizma sonucu aktif metabolitlere dönüşerek etkisini gösterebilmektedir. Gastrointestinal sistem, cilt, plazma, böbrekler veya akciğerler gibi vücudun birçok bölgesinde farklı metabolik süreçler gelişebilse de metabolizmanın çoğu karaciğerde faz I (CYP450) ve faz II (UGT) reaksiyonları yoluyla gerçekleşmektedir. Faz I'de çoğunlukla oksidasyon, redüksiyon, hidroliz; faz II'de ise konjugasyon reaksiyonları gerçekleşmektedir. Bu reaksiyonlar çoğunlukla, ilacı inaktive ederek daha hidrofilik bir metabolite dönüştürür ve idrar veya safra ile atılmasına olanak sağlar. Bir ilaç, kan dolaşımına tam olarak girmeden önce yoğun bir metabolizmaya maruz kalabilir. Bu sürece ilk geçiş metabolizması denir. Konjugasyonla elimine edilen ilaçlar (östrojen, progesteron, morfin vb.) bağırsakların konjuge enzimler açısından zengin olması nedeniyle önemli ölçüde ilk geçiş metabolizmasına uğrar. Cinsiyet, hastalık durumu, enzim metabolizmadan sorumlu enzimlerin indüksiyonu ve inhibisyonu, genetik polimorfizm, birlikte kullanılan ilaçlar ve besin gibi faktörler, ilk geçiş metabolizmasına uğrayan bir ilacın farmakokinetiğin de önemli değişkenliklere neden olabilmektedir. Dolayısıyla, aynı dozun verildiği kişilerden elde edilen ilaç konsantrasyonlarında önemli düzeyde varyasyonlar görülebilmektedir (Hoffman et al., 1992; Tam, 1993).

Böbreklerden atılım, ilaçların ve metabolitlerinin eliminasyonu için önemli bir yoldur. Bu nedenle böbrek fonksiyonlarının bozulması, serumda ilaç ve metabolitlerin birikmesine neden olarak ilacın advers etki riskini artırabilir. Bu, prokainamid ve karbamazepin gibi aktif metabolitleri olan ilaçlar için özellikle önemli olabilmektedir. Karaciğer hastalığı, konjestif kalp yetmezliği ve hipotiroidizm gibi diğer patolojik durumlar da ilaçların klirensini azaltabilir. İlaçlar ayrıca safra yoluyla atılım gibi başka yollardan da atılabilir. Bir ilacın safra yoluyla eliminasyonunu belirleyen faktörler arasında kimyasal yapısı, polaritesi ve moleküler ağırlığın yanı sıra söz konusu ilaç için karaciğer hücre zarlarındaki aktif taşıma bölgeleri yer alır. Safrayla atılan bir ilaç, gastrointestinal kanaldan yeniden emilebilir veya bir ilaç konjugatı, bağırsaktaki bakteriler tarafından hidrolize edilebilir ve ana ilaç serbest kalarak kan dolaşımına geri dönebilir. Enterohepatik dolaşım ilacın etkisini uzatmaktadır. Normal safra akışının azaldığı kolestatik hastalık durumları, ilacın safradan temizlenmesini azaltarak ilaç toksisitesine neden olmaktadır (Regårdh, 1985).

Biyolojik Matrisler

Serum ve plazma TDM uygulamasında en yaygın kullanılan biyolojik matrislerdir. Bunlar dışında tam kan, idrar, tükürük, saç, mekonyum, tırnak gibi numunelerde TDM uygulamasında alternatif olarak kullanılabilir. Ayrıca günümüzde kurutulmuş kan örneklerinden ilaç düzey analizi de giderek artan düzeyde bir öneme sahip olmaktadır. Kan örnekleri ile ilgili en önemli problemler kan almanın invaziv, ağrılı bir işlem olması, eğitimli bir personel gerekliliği, artmış enfeksiyon riski, maliyeti ve az miktarda biyolojik örnek alınabilmesidir (Ates et al., 2020) Pek çok ilaç albümine (temel olarak asidik ilaçlar) ve a-1-

asit glikoproteine (AGP) (temel olarak bazik ilaçlar) bağlanmaktadır. AGP bir akut faz proteinidir ve travmanın yanı sıra iltihaplanma, enfeksiyon ve hamilelik gibi patofizyolojik durumların yanı sıra akut faz tepkisi sırasında konsantrasyonu birkaç kat artmaktadır. AGP'nin plazma konsantrasyonlarındaki bu artış bağlanmamış (yani serbest) ve bağlı ilacın oranını değiştirebilir, bu da bağlı ilacın oranında bir artışa ve serbest ilaç konsantrasyonunda buna karşılık gelen bir azalmaya neden olur. Bu değişiklik, kan-beyin bariyerini geçen ve farmakolojik olarak aktif olan serbest ilaç olduğundan metadon gibi yüksek oranda bağlanan ilaçlar için klinik açıdan anlamlı olabilir. Protein bağlanması, patofizyoloji, genetik ve ilaç-ilac etkileşimleri klinik sonuçların yorumlanmasında önemlidir. Hem böbrek hem de karaciğer fonksiyon bozukluğu plazma ilaç konsantrasyonlarını olumsuz yönde etkileyebilir. Digoksin gibi böbrek yoluyla elimine edilen ilaçlar plazmada birikerek plazma seviyesinin artmasına ve toksisiteye neden olabilir. Çoğu laboratuvar serbest ilaç konsantrasyonunu değil toplam ilaç konsantrasyonunu ölçmektedir. Toplam ilaç konsantrasyonu, serbest ve bağlı ilaç arasındaki orandaki herhangi bir değişikliği yansıtmaz. Bu, ilaçların serum/plazma konsantrasyonlarının yorumlanmasında önemli bir konudur. Serbest ilaç konsantrasyonundaki bir artış veya azalma, toksisiteye veya etkisiz bir klinik cevaba neden olabilmektedir. Dolayısıyla serum/plazma ilaç düzeyi ölçümlerinde bu noktaya dikkat edilmelidir. Protein bağlanmasının önemini göstermek için, bir immünosupresan olan takrolimus ve Tip II diyabet tedavisinde kullanılan bir sülfonilüre olan gliburid düşünülebilir. Her iki ilaç da proteinlere yüksek oranda bağlanır (>%98). Bu ilaçların farmakolojik olarak aktif serbest ilaç düzeyi <%2'dir. Dolayısıyla, protein bağlanmasındaki herhangi bir değişiklik, serbest/bağlı ilaç oranını önemli ölçüde değiştirebilmekte ve serbest ilaç konsantrasyonu $\pm$ %50 oranında dalgalanabildiğinden farmakodinamik etkide büyük değişikliklere yol açabilmektedir. Çoğu ilaç için farmakolojik olarak aktif olan bağlanmamış kısım olduğundan, serbest fraksiyonun laboratuvarlarda ölçülmesi daha faydalı olabilir (Kapur & Aleksa, 2020) Son zamanlarda kapiller kandan kâğıda emdirilerek hazırlanan kurutulmuş kan örneklerinde(DBS) ilaç düzeyi analizi yapılmasına yönelik eğilimlerde artmaktadır. DBS ile ilaç düzeyinin avantajları, analitlerin daha uzun süre stabil kalması, invaziv işlemlerin minimuma inmesi ve kolay örnek alımı, özellikle yeni doğan, çocuklar gibi popülasyonlarda az miktarda örnek ile çalışmaya olanak sağlaması, saklama, analiz öncesi ön işlem ve taşıma kolaylığıdır. Bununla birlikte DBS örnekleri ile çalışmanın bazı dezavantajları da mevcuttur. DBS ile çalışabilmek için alınan numune hacmi az olduğu için daha sensitif analitik tekniklere ve eğitilmiş laboratuvar personeline gereksinim vardır. Kapsamlı validasyon gereklidir. Hematokrit (Hct) değerlerindeki değişimlerin homojenlik üzerindeki etkisinin yanı sıra test performansı üzerindeki etkisi de anlaşılmalıdır. Kan hacminin ve emdirilen kanın homojenliğinin etkisi araştırılmalıdır. Filtre kağıdı türü ve/veya üreticisindeki herhangi bir değişiklik kısmi validasyon gerektirmektedir (Wilhelm, den Burger, & Swart, 2014).

İdrar, daha büyük hacimlerde kolaylıkla temin edilebilir, metabolitleri içerir ve kan almaya kıyasla daha az invazif bir toplama prosedürü gerektirir. Ayrıca hem ana ilaç hem de metabolitler genellikle idrarda daha yüksek konsantrasyonlar da bulunur. Bununla birlikte idrar örneklerinde ilaç düzeyi analizinin önemli bir dezavantajı örnek toplama sırasında mevcut olan ilaç miktarının anlık düzeyi ile ilgili bilgi sağlayabilmesidir. İdrar örnekleri özellikle bilinmeyen madde taramalarında uyuşturucu analizlerinde yaygın olarak kullanılmaktadır. Bununla birlikte kullanıcıların su tüketerek analit düzeylerinde dilüsyona yol açabilmesi, sentetik idrar ya da interferan maddeler kullanarak yanıltıcı sonuçlara yol açabilmesi nedeniyle bu örneklerin gözetim altında toplanması gerekmektedir (Raouf, Bettinger, & Fudin, 2018).

Yalnızca numune alma sırasında "anlık bilgi" sağlayabilen kan ve idrarın aksine, saç, saçın uzunluğuna bağlı olarak önceki haftalarda veya aylarda uyuşturucu kullanımını ile ilgili bilgi sağlar. Bu biyolojik matris, adli kullanımın yanı sıra uyuşturucu kullanımını tespit etmek

için de kullanılabilir. Bununla birlikte saç örnekleri ile yapılan analizler taşıma, ön işlem prosedürlerindeki standardizasyon eksiklikleri, duman oluşumuna yol açan yasa dışı madde kullanımlarında pasif maruziyete bağlı yanlış pozitiflikler nedeniyle bazı dezavantajlara sahiptir (Beumer, Bosman, & Maes, 2001).

Tükürük TDM kapsamında kullanılan diğer bir biyolojik matristir. Plazmadaki proteine bağlı olmayan, serbest ilaç konsantrasyonunu temsil etmektedir. Tükürük örneklerinin alımı noninvaziv, ucuzdur ve ön işlem prosedürleri plazmada protein ve lipid içeriğinden dolayı zahmetliken tükürük örneklerinde basittir. Dezavantajları ise, düşük numune hacmi, yüksek doğrulukta analitik yöntemlerin gerekliliği, oral alınan diğer ilaçlardan kaynaklanabilecek interferanslardır. Ayrıca, ağız mukozası veya tükürük bezlerinde iltihabi rahatsızlıkları olan hastalarda kontrendikedir ve her ilacın tükürük düzeyi kan ile konsantre değildir (Hutchinson, Sinclair, Reid, Burnett, & Callan, 2018).

Mekonyum örnekleri ise, ilaçların safraya atılmasına ve daha sonra mekonyumda birikmesine dayalı olarak TDM uygulamasında kullanılan bir diğer biyolojik matristir. Kanda yarı ömrü kısa olan ve annenin ilaç kullandığını kanıtlayabilecek maddeleri 16. gebelik haftasından itibaren tespit edebilir ve mekonyum idrardan daha geniş bir maruz kalma penceresi sunmaktadır. Dezavantajı ise, mekonyumun yalnızca yaşamın ilk 2-3 günü boyunca mevcut olması ve ilk mekonyumun en hassas olması yani kısıtlı örnek alma zamanıdır (Kapur & Aleksa, 2020).

Analitik Teknikler

İmmunoassay

İmmunoassay (IA) TDM ve uyuşturucu analizlerinde yaygın olarak kullanılan otomatize, immünolojik testlerdir. Ticari olarak temin edilebilen 25'in üzerinde immünolojik test mevcuttur ve TDM laboratuvar analizlerinde rutin olarak kullanılmaktadır. Çoğu immünoanaliz yöntemi, numuneleri herhangi bir ön işleme tabi tutmadan, tam otomatik, sürekli, rastgele erişimli sistemlerde çalışmaktadır. Analizler çok küçük miktarda örnek gerektirmektedir, multipleks analize imkan sağlamaktadır ve sensitivitesi oldukça yüksektir. Prensipleri genel olarak antijen-antikor arasındaki spesifik bağlanma reaksiyonuna dayanmaktadır. Bununla birlikte antikorla matriste bulunan analite benzer moleküllerin çapraz reaksiyon verebilmesi, örneğin yüksek lipid, protein içeriğinden, bilirubin, hemoglobin içeriğinden, diğer antikorlar, ilaclar yada metabolitlerinden kaynaklanan yanlış pozitif ya da negatif sonuçlar ise önemli bir dezavantajdır (Darwish, 2006).

Kromatografi

Kromatografik teknikler genel olarak analitlerin sabit/stasyonere ve mobil/hareketli faz arasında polarite, molekül büyüklüğü gibi fizikokimyasal özellikleri nedeniyle oluşan dağılım farkına bağlı olarak ayırımına dayanmaktadır. TDM kapsamında yaygın olarak kullanılan kromatografik teknikler gaz kromatografisi (GC) ve yüksek performanslı sıvı kromatografisi (HPLC)'dir. HPLC hem polar hem de nonpolar bileşiklerin analizinde kullanılabilir. Mobil faz sıvı, sabit faz ise katıdır. Normal faz kromatografide sabit faz polar, mobil faz nonpolar; ters faz kromatografide ise sabit faz nonpolar hareketli faz ise polardır. Böylece analitler polarite farklarına dayanarak sabit fazda farklı sürelerde tutunur ve kolonu ilk terk eden analit önce dedekte edilerek daha kısa retansiyon süresine sahip olur. HPLC'de ultraviyole, floresan, elektrokimyasal dedektörler gibi farklı dedektörler kullanılabilir, bununla birlikte ultraviyole dedektörler klinik laboratuvarlarda en yaygın kullanılan dedektörlerdir. GC ise yalnızca uçucu ya da uçucu hale gelebilen moleküllerin analizine olanak

vermesi bakımından limitasyona sahiptir. GC analizlerinde kullanılan sabit faz sıvı, mobil faz ise inert bir gazdır. Son zamanlarda GC ve HPLC ile eşlenik kütle spektrometrelerinin dedektör olarak kullanıldığı teknikler klinik laboratuvarlarda yaygın olarak kullanılmaya başlanmıştır. Kütle spektrometrik metodlar ayrı bir bölüm olarak aşağıda ele alınmıştır (Wilhelm, den Burger, & Swart, 2014).

Kapiller elektroforez

Kapiller elektroforez (CE) ilk olarak 1981'de Jorgenson ve Lukacs tarafından tarif edilmiştir ve HPLC veya GC gibi geleneksel tekniklerle karşılaştırıldığında nispeten yeni bir ayırma tekniğidir. CE'nin diğer ayırma tekniklerine göre en büyük avantajı, hem yüklü hem de yüksüz molekülleri ayırma yeteneğidir. CE, peptidleri ve katinon ve türevleri gibi küçük molekül ağırlıklı biyomolekülleri ayırmak için kullanılmıştır. Ayrıca kütle spektrometresi ile eşlenik CE-MS sistemleri bu tekniği toksikoloji laboratuvarlarında kullanılmak üzere diğer yöntemlere göre uygulanabilir ve rekabetçi bir alternatif haline getirmiştir (Kaur et al., 2021).

Kütle spektrometresi

Kütle spektrometresi kütle/yük oranlarına dayanarak analitlerin analizine olanak veren bir tekniktir. Kütle spektrometreleri yaygın olarak HPLC ya da GC sistemlerine eşlenik olarak kullanılmakta olup klinik laboratuvarlarda özellikle tandem kütle spektrometresi (LC-MS/MS) sistemleri metabolik analizler ve ilaç düzeyi analizleri için yaygın olarak kullanılmaktadır. Sistem genel olarak kromatografik bir ön yüz ve böylece analitler için giriş ve ayrılımı sağlayan sistem, iyonizasyon kaynağı, kütle analizörü ve dedektörden oluşmaktadır. Yaygın olarak kullanılan dedektörler quadrupol analizör, iyon tuzağı analizörleri ve uçuş süresi analizörleridir. Quadrupol klinik laboratuvarlarda TDM uygulamalarında dâhil en yaygın kullanılan dedektör tipidir. Kütle spektrometrik analizlerde prensip genel olarak analitlerin kromatografik ayrımı akabinde kütle spektrometrik identifikasyonu ve kantitasyonuna dayanmaktadır. Kütle spektrometrik analizlerin avantajları yüksek doğruluğu, kesinliği, sensitivitesi ve spesifitesidir. Bununla birlikte protein çöktürme, sıvı-sıvı, katı-sıvı ekstraksiyon gibi uzun ön işlem prosedürlerinin gereksinimi, tecrübeli elemanlara olan gereksinim bu yöntemin başlıca dezavantajlarıdır.

Her ne kadar IA'ler klinik laboratuvarlarda otomatize sistem kolaylığı, hızlı analiz, yüksek sensitivitesi ve uygulama kolaylığı gibi nedenlerle yaygın olarak kullanılsa da kromatografik metodlar IA'de karşılaşılan interferans, çapraz reaksiyon gibi durumlarda güvenilir bir şekilde kullanılmaktadır. Özellikle tandem kütle spektrometreleri yüksek selektivite ve spesifitesi nedeniyle ilaç düzeyi analizleri için altın standart metod olarak kabul edilmektedir (Pitt, 2009).

KAYNAKÇA

- Ahmed, A. F., Gabr, A. H., Emara, A. A., Ali, M., Abdel-Aziz, A. S., & Alshahrani, S. (2015). Factors predicting the spontaneous passage of a ureteric calculus of ≤ 10 mm. *Arab J Urol*, 13(2), 84-90. doi:10.1016/j.aju.2014.11.004
- Ashavaid, T., & Dheraj, A. (1999). Therapeutic drug monitoring-A review. *Indian journal of clinical biochemistry* : IJCB, 14, 91-94. doi:10.1007/BF02869153
- Ates, H. C., Roberts, J. A., Lipman, J., Cass, A. E. G., Urban, G. A., & Dincer, C. (2020). On-Site Therapeutic Drug Monitoring. *Trends Biotechnol*, 38(11), 1262-1277. doi:10.1016/j.tibtech.2020.03.001
- Bertram-Ralph, E., & Amare, M. (2023). Factors affecting drug absorption and distribution. *Anaesthesia & Intensive Care Medicine*, 24(4), 221-227. doi:https://doi.org/10.1016/j.mpaic.2022.12.023
- Beumer, J. H., Bosman, I. J., & Maes, R. A. (2001). Hair as a biological specimen for therapeutic drug monitoring. *Int J Clin Pract*, 55(6), 353-357.
- Buclin, T., Thoma, Y., Widmer, N., André, P., Guidi, M., Csajka, C., & Decosterd, L. A. (2020). The Steps to Therapeutic Drug Monitoring: A Structured Approach Illustrated With Imatinib. *Front Pharmacol*, 11, 177. doi:10.3389/fphar.2020.00177
- Darwish, I. A. (2006). Immunoassay Methods and their Applications in Pharmaceutical Analysis: Basic Methodology and Recent Advances. *Int J Biomed Sci*, 2(3), 217-235.
- Gogtay, N. J., Kshirsagar, N. A., & Dalvi, S. S. (1999). Therapeutic drug monitoring in a developing country: an overview. *Br J Clin Pharmacol*, 48(5), 649-654. doi:10.1046/j.1365-2125.1999.00088.x
- Hampden-Thompson, G., & Galindo, C. (2016). School-Family Relationships, School Satisfaction and the Academic Achievement of Young People. *Educational Review*, In press (accepted version). doi:10.1080/00131911.2016.1207613
- Hoffman, R. S., Henry, G. C., Howland, M. A., Weisman, R. S., Weil, L., & Goldfrank, L. R. (1992). Association between life-threatening cocaine toxicity and plasma cholinesterase activity. *Ann Emerg Med*, 21(3), 247-253. doi:10.1016/s0196-0644(05)80883-2
- Hutchinson, L., Sinclair, M., Reid, B., Burnett, K., & Callan, B. (2018). A descriptive systematic review of salivary therapeutic drug monitoring in neonates and infants. *Br J Clin Pharmacol*, 84(6), 1089-1108. doi:10.1111/bcp.13553
- Jain, M., Prakash, A., & Medhi, B. (2021). Narrow therapeutic index drugs and role of Therapeutic drug monitoring.
- Kang, J. S., & Lee, M. H. (2009). Overview of therapeutic drug monitoring. *Korean J Intern Med*, 24(1), 1-10. doi:10.3904/kjim.2009.24.1.1
- Kapur, B. M., & Aleksa, K. (2020). What the lab can and cannot do: clinical interpretation of drug testing results. *Crit Rev Clin Lab Sci*, 57(8), 548-585. doi:10.1080/10408363.2020.1774493
- Kaur, H., Beckman, J., Zhang, Y., Li, Z. J., Szigeti, M., & Guttman, A. (2021). Capillary electrophoresis and the biopharmaceutical industry: Therapeutic protein analysis and characterization. *TrAC Trends in Analytical Chemistry*, 144, 116407. doi:https://doi.org/10.1016/j.trac.2021.116407

Piatkov, I., Rochester, C., Jones, T., & Boyages, S. (2010). Warfarin toxicity and individual variability-clinical case. *Toxins* (Basel), 2(11), 2584-2592. doi:10.3390/toxins2112584

Pitt, J. J. (2009). Principles and applications of liquid chromatography-mass spectrometry in clinical biochemistry. *Clin Biochem Rev*, 30(1), 19-34.

Pleuvry, B. J. (2005). Factors affecting drug absorption and distribution. *Anaesthesia & Intensive Care Medicine*, 6(4), 135-138. doi:https://doi.org/10.1383/anes.6.4.135.63632

Raouf, M., Bettinger, J. J., & Fudin, J. (2018). A Practical Guide to Urine Drug Monitoring. *Fed Pract*, 35(4), 38-44.

Regårdh, C. G. (1985). Factors contributing to variability in drug pharmacokinetics. IV. Renal excretion. *J Clin Hosp Pharm*, 10(4), 337-349. doi:10.1111/j.1365-2710.1985.tb00932.x

Saleem, M., Basharat, R., Rana, N. A., & Khattak, S. A. K. (2020). Role of clinician in therapeutic drug monitoring practice.

Suldo, S., Bateman, L., & Gelley, C. D. (2014). Understanding and promoting school satisfaction in children and adolescents. *Handbook of positive psychology in schools*, 365-380.

Tam, Y. K. (1993). Individual variation in first-pass metabolism. *Clin Pharmacokinet*, 25(4), 300-328. doi:10.2165/00003088-199325040-00005

Tuzimski, T., & Petruczynik, A. (2020). Review of Chromatographic Methods Coupled with Modern Detection Techniques Applied in the Therapeutic Drugs Monitoring (TDM). *Molecules*, 25(17). doi:10.3390/molecules25174026

Wilhelm, A. J., den Burger, J. C., & Swart, E. L. (2014). Therapeutic drug monitoring by dried blood spot: progress to date and future directions. *Clin Pharmacokinet*, 53(11), 961-973. doi:10.1007/s40262-014-0177-7

Farmakolojide Agmatinin Yeri

Damla BİNNETOĞLU¹

Giriş

Agmatin, guaanidobutanolamin adıyla da anılan, önemli fizyolojik görevler üstlenmiş bir nörotransmitterdir. Yapılan çalışmalarda nöroprotektif, antiinflamatuvar ve antidepresan özellikleri öne çıkmaktadır. Yakın geçmişte keşfedilen agmatin üzerine yapılan ilk çalışmalarda antidiyabetik etki profili üzerinde durulmuştur. Daha sonraları glukoprotektif olduğu ileri sürülmüştür. Agmatinin psikiyatrik özellikleri keşfedildikten sonra bilim dünyasında oldukça popülerleşmiştir. 1994 sonrası yapılan çalışmalarda nöroprotektif, nefroprotektif, kardiyoprotektif etkileri gösterilmiştir. Farmakolojik olarak hedef gösterildiği nöropatik ağrı, diyabetik nöropati, anksiyete, depresyon ve epilepsi üzerinde yapılan çalışmalar halen popülerliğini korumaktadır (Çokluk E, 2019).

Agmatinin Sentezi ve Gerialımı

Agmatinin öncüsü L-arjinin olarak bilinen bir aminoasittir. L arjininin arjinin dekarboksilaz enzimi ile dekarboksillenmesi sonucu agmatin oluşmaktadır. L arjinin aynı zamanda ornitin ve sitrulinlerinde öncüsüdür. L arjinin, arjinaz enzimi ile ornitine, nitrik oksit (NO) sentaz ile sitruline dönüşmektedir. Agmatinin aynı zamanda NO sentaz inhibisyonu yaptığı bilgisi de literatürde uzun zamandır bulunmaktadır. Agmatinin santralde inaktive edilme süreci iki yolla gerçekleşmektedir. Bunlardan ilki diğer nörotransmitterlerde de olduğu gibi gerialımdır. Ancak diğer nörotransmitterlerden farklı olarak gerialımı sıcaklığa bağlıdır. Gerialım yapan hücrelerin belli bir doygunluğa ulaşabilmesi için yüksek konsantrasyonlar gerekmektedir. Gerialım voltaj bağımlı iyon kanalları ile olurken Ca kanal blokleri ilaçlar ile inhibe edilebilmektedir. Agmatinin inaktive edilebileceği diğer süreç ise enzimatik yıkım sürecidir. Agmatin iki farklı enzim tarafından parçalanmaktadır. Bunlardan biri olan agmatinaz ile putresin ve üreye dönüşür. Daha sonra putresin de spremin ve spermidin gibi ürünlere dönüşmektedir. L-arjininin arjinaz enzimim ile ornitine dönüşmesinden sonra dekarboksillenme ile de putresin oluşmaktadır. Diğer enzim diamin oksidaz ile de guanidobutrik asite dönüşmektedir (Kotagale, N, 2019; Uzbay T, 2009).

Agmatinin Farmakodinamiği ve farmakokinetiği

Agmatinin etkileştiği reseptör sayısı oldukça fazladır ve bu sayı her geçen gün artmaktadır. Söz konusu reseptörler arasından imidazolin reseptörleri ve alfa 2 reseptörler ile endojen ligand olarak etkileşmektedir. Bu etkileşme ile birçok farmakolojik ve fizyolojik fonksiyon üstlenmektedir. İmidazolin reseptörleri fiziksel bağımlılıkta rol oynamaktadır. İmidazol halkası içeren ilaçların da bu reseptöre yüksek afinite gösterdikleri bilinmektedir. 3 alt tipi bulunan bu reseptörlerden imidazolin 2 (I2) üzerinde çalışmalar daha yoğundur. I2 reseptörüne yüksek afinite gösteren 2BFI opioid reseptörlerine düşük afinite göstermektedir. I2 reseptör antagonisti BU224 ise morfin yoksunluğuna bağlı görülen bazı etkileri azaltmaktadır. Bu bilgiler ışığında I2 agonisti gibi davranana agmatinin dışardan takviyesinin bağımlılık tedavisinde kullanılabileceği söylenirken kendisinin bağımlılık potansiyeli konusunun detaylı araştırılması gerektiği görülmektedir (Ulucan K, 2016; Çetin Z, 2011). Agmatinin agnostik etki

¹ Doç. Dr., Kafkas Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji ABD, 0000-0002-7041-7253

gösterdiği diğer önemli reseptör alfa 2 adrenerjik reseptördür. Alfa 2 reseptör bir otoreseptör olmasından kaynaklı olarak sempatik sistemin modülasyonunda rol oynadığı bilinmektedir. Sempatik sinir sisteminin fizyolojik fonksiyonları göz önüne alındığında bu fonksiyonların tümünü regüle edebilen ilaç olarak karşımıza çıkan klonidindir. Hatta bazı çalışmalarda agmatin klonidin yer değiştiricisi olarak geçmektedir (Çokluk E, 2019; Gümrü S, 2013). Literatür incelendiğinde agmatinin agonistik etki gösterdiği reseptörlerden başka antagonist gibi davrandığı reseptörlerin de olduğu görülmektedir. Beyinde ana eksitatör nörotransmitter olarak işlev gören glutamatin ana reseptörü olan N-metil-D-aspartat (NMDA) reseptörü agmatin tarafından antagonize edilmektedir. Ketamin gibi NMDA reseptör antagonistlerinin etkilerinin agmatin tarafından da oluşturulabileceği öne sürülmektedir. Örneğin NMDA reseptör antagonizması ile sağlanan nöroprotektif etkinin agmatin ile de sağlanacağı yapılan çalışmalar ile gösterilmiştir. Diğer yandan agmatinin nikotinerjik kolinerjik reseptörler ile Ca kanalları vasıtasıyla hücreye girebildiği bilinmektedir. Yapılan çalışmalarda sıçan sempatik sistem 1. sıra gangliyonunda bulunan nikotinik kolinerjik reseptörlerin zayıf antagonisti olduğu da gösterilmiştir. Ayrıca serotonin 3 (5HT3) reseptörü de agmatin tarafından antagonize edilen bir reseptör olarak karşımıza çıkmaktadır (Kotagele N, 2019; Binnetoğlu D, 2019). Agmatinin farmakokinetik özelliklerine değinecek olursak, muhtemelen spesifik bir taşıyıcı aracılığıyla gastrointestinal sistemden emildiği ileri sürülmüştür. Bağırsaktaki kimusta bulunan agmatin miktarının, önemli bir agmatin kaynağını olduğu düşünülmektedir. Emilim için gastrointestinal agmatinin mevcudiyetinde bir artış, karaciğer rejenerasyonunu bozarak karaciğer hastalıklarının gelişmesine katkıda bulunabilir (Molderings, G, 2003).

Agmatinin farmakolojik özellikleri

Agmatin esas olarak nörotransmitter fonksiyonu gördüğünden çeşitli fizyolojik fonksiyonlar üstlenmiştir. Agmatinin öncüsü olan L-arjininin protein metiltransferaz enzimi ile metillenmesi sonucu oluşan ürünler asimetrik dimetil arjinin (ADMA), Simetrik dimetilarjinin (SDMA) ve Nmonometil-L-arjinin (L-NMMA) dir. ADMA NO sentaz enzimlerini kompetitif olarak inhibe eder. L-Arjininin yüksek konsantrasyonları ile geriye döndürülebilen bu inhibisyona arjinin paradoksu' denilmektedir (Aydın M, 2013; Sattar N, 2008). NO sentaz inhibisyonu yapması endotel NO sentaz yapımını artırması farmakoloji alanında agmatini oldukça popülerleştirmiştir. Agmatinin bilinen diğer fizyolojik fonksiyonlarını periferik etkileri ile görmekteyiz. Bilinen önemli fonksiyonları; Lüteinizan hormon salınımını hipotalamik kontrolü ile etkileyebilmektedir. Gastrik asit sekresyonunu uyaramaktadır. Adrenal medulla kromafin hücrelerden adrenal ve noradrenalin salınımını modüle edebilmektedir. Renal Na sekresyonunu modüle edebilmektedir. Pankreastan insülin salınımının düzenlenmesinde görev alabilmektedir. Adipoz dokuda lipolize katkı sağlayabilir. Lokomotor fonksiyonları düzeltebilir. Vasküler düz kas proliferasyonunu inhibe edebilmektedir. Spinal kord hasarı sonrası doku hasarını azalttığı da yapılan çalışmalarda gösterilmiştir. Doğurganlığın artmasına katkı sağlayabilmektedir. Kahverengi yağ doku gelişimini arttırdığı literatürde ileri sürülmüştür. Metabolik sendromda olumlu etkilerinin olabileceği de yine yakın geçmişte ileri sürülmüştür. Önceki çalışmalar agmatinin diyabetik hayvanlarda antidiyabetik etkilere sahip olduğunu göstermiştir. Agmatin, hiperglisemiye engellemek için beta-pankreatik hücrelerden insülin salgılanmasını arttırmakla kalmaz, aynı zamanda sıçanlarda insülin direncini de azaltır. Agmatin ayrıca lipid metabolizmasını ve yağ asidi oksidasyonunu modüle ederek lipid metabolizması bozukluklarında ve ilgili hastalıklarda olumlu bir rol oynar (Zhang Y, 2021; Piletz JE, 2013). Agmatinin klinik olarak en çok üzerinde durulduğu diğer bir konu ise şizofrenidir. Şizofrenide agmatinin rolü ve önemi hakkında halen literatürde detaylı araştırmalar yapılmaktadır (Barua S, 2019). Agmatin ile ilgili yapılan çalışmalarda agmatinin daha önce yeni bir nörotransmitteri temsil ettiği öne sürülmüştü. Bu hipotezi test etmek için

gereken kriterlerden biri, ekzojen olarak uygulanan kimyasalın, varsayılan nörotransmitterin fizyolojik etkilerine benzer farmakolojik etkiler üretmesidir. Agmatinin ilk kez beyinde tanımlanmasından bu yana, ekzojen olarak uygulanan agmatinin in vivo etkilerine ilişkin yaklaşık altmış çalışma rapor edilmiştir. Agmatinin bir nöromodülatör/nörotransmitter olarak işlev gördüğü iddiasına rağmen, deneylerin büyük çoğunluğu agmatini sistemik (merkezi değil) uygulama yolları yoluyla uygulamıştır (Nguyen HO, 2003). Lortie ve ark. agmatinin böbrekte oluşabildiğini ve metabolize edilebildiğini göstermiştir. Agmatin, 30 nmol/kg/dak, imidazolin bağlanma bölgelerine bağlanmanın aracılık ettiği bir etki olan ozmotik klirensi artırarak idrar akış hızında bir artışa neden olduğu gösterilmiştir (Lortie MJ, 1996). Sıçan pankreatik Langerhans hücre adacıklarında, agmatin konsantrasyonuna bağlı olarak (0,1 ila 1,0 mmol/L) insülin salınımını arttırdığı ve bu etkiye imidazolin bağlanma bölgelerinin aracılık ettiği görülmemektedir, ancak muhtemelen metabolik poliamin ürünleri aracılığıyla ortaya çıkmaktadır. Agmatinin mide fonksiyonu ve mide asidi sekresyonu üzerine etkisi henüz tanımlanmamıştır. İlginç bir şekilde, *Helicobacter pylori*'nin agmatin üretip saldığı ve insan mide suyunda önemli miktarda agmatin bulunduğu gösterilmiştir (Berkels R, 2004). Diyabet mellitus (DM) sırasında periferik kan hücrelerinde oksidatif-nitratif stres gelişimi, bir nitrik oksit sentaz inhibitörü olan ve hipoglisemik özelliklere sahip olan L-arginin'in endojen bir metaboliti olan agmatin ile önlenebileceğı yapılan çalışmalarda ileri sürülmüştür. Agmatinin DM'li hayvanlara uygulanması, lökositlerde hem yapısal hem de indüklenabilir NO sentazın inhibisyonuna yol açmış, bu da toplam nitrit/nitrat seviyelerini azaltmıştır. Diyabetik hayvanların agmatin ile tedavisinin redoks homeostazisini yeniden sağladığını ve lökositlerdeki antioksidan savunma sistemi enzimlerini dengelediğini gösterilmiştir (Bila I, 2019). Bunun yanı sıra agmatinin, inflamasyonda argininin erken ve onarım faz yolaklarının koordinasyonunda görev alma potansiyeline sahip olduğu yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (Satriano J, 2003). Agmatinin öncüsü olan arjinin ile yapılan hem deneysel hem de klinik çalışmaların sonuçlarına göre spermatogenez, embriyonun hayatta kalması, fetal ve neonatal büyümenin yanı sıra vasküler tonus ve hemodinamiklerin korunması için beslenme açısından gerekli bir amino asit olduğunu gösterilmiştir. Dahası, giderek artan sayıda kanıtla diyet takviyesi veya intravenöz uygulamasının üreme, kardiyovasküler, pulmoner, böbrek, gastrointestinal, karaciğer ve bağışıklık fonksiyonlarını iyileştirmenin yanı sıra yara iyileşmesini kolaylaştırma, insülin duyarlılığını artırma ve dokuyu korumada faydalı olduğunu açıkça göstermektedir. İlaveten arjinin veya sitrulinin obezite, diyabet ve metabolik sendrom için yeni ve etkili tedaviler sağlayabileceğı ileri sürülmüştür (Wu G, 2009). Bir çalışmada insan agmatin homeostazisini düzenleyen mekanizmalar araştırılmış ve bakterilerden türetilen agmatinin İnsan bağırsak mikrobiyotasını temsil eden 10 bakteri suşu, agmatin üretiminde ve bunun çevredeki sıvıya akışında önemli ölçüde farklılık gösterdiği bulunmuştur. Bu durum, bağırsak mikrobiyotasının bileşiminin, bağırsak lümenindeki agmatinin emilim için kullanılabilirliğini etkilediğini ortaya koymaktadır. Ayrıca kan plazmasındaki agmatin konsantrasyonunun insan karaciğeri tarafından düzenlenmesi üzerine de araştırmalar yapılmıştır. Portal venöz kan plazmasındaki düşük konsantrasyonlarda, agmatin karaciğer geçişi yoluyla kan plazmasında ya hafifçe arttığı ya da daha da azaldığı ileri sürülmüştür. Portal venöz kan plazmasındaki 14 ng/ml agmatin eşiğinin üzerinde, kandan önemli ölçüde hepatik agmatin uzaklaştırılması meydana gelmiştir. Birlikte ele alındığında, agmatin homeostazisindeki bir bozulmanın, malign hücre çoğalmasının düzenlenmesinde rol oynadığı kanıtlanmıştır. İnsan organizmasındaki önemli bir fizyolojik agmatinin emilim sürecinde emilecek miktarı, kimustaki bakteriyel floranın bileşimine bağlı olarak önemli ölçüde farklılık göstermelidir çünkü çeşitli bağırsak bakteri türleri, agmatin oluşturma yetenekleri açısından büyük ölçüde farklılık göstermektedir (Haenisch B, 2008). Polikistik over (PCOS) hastalarında ornitin/arginin oranının arttığını ve plazma arjinaz etkinliğinin fazla olduğunu öne süren çalışmalar vardır (Kyselova A, 2019). Sıçanlarda PCOS ta ADMA birikimi olduğu öne sürülmüştür (Li T, 2023). Sıçanlarda L arjinin PCOS için

koruyucu olabileceği oksidatif durumu, inflamatuvar reaksiyonu, hormonal dengesizliği ve metabolik bozuklukları iyileştirebildiği ileri sürülmüştür (Ragy M, 2019). Nitrik oksit oosit olgunlaşması ve yumurtlamada olumlu bir rol de dahil olmak üzere geniş bir biyolojik etki yelpazesine sahiptir. PCOS'da serbest radikal seviyelerinin yükseldiği gösterilmiştir ve bu nedenle NO'nun söndürülmesinden sorumlu olabilir ve bu da PCOS'u ifade eden oligo veya amenorenin belirlenmesinde rol oynayabileceği ileri sürülmüştür (Masha A, 2009). Agmatinin deney hayvanlarına veriliş yolu üzerine yapılan bir çalışmada agmatinin intraperitoneal değil, subkutan olarak uzun süre uygulanmasının sıçanlarda gecikmiş dermal reaksiyona yol açtığı ileri sürülmüştür (Uzbay T, 2017).

Sonuç

Agmatin organizmada gerekli düzeylerdeyken birçok hastalığın önlenmesinde fayda sağlayabilecekken yüksek düzeylerde olmasının ne gibi etkiler oluşturacağı halen belirsizliğinin korumaktadır. Günümüzde gıda takviyelerinin içeriğinde bulundurulmasının yanı sıra etkileşim profili yeterli bilgi içermemektedir. Bu nedenle birçok nörotransmitter ve reseptör ile etkileşebilen geniş yelpazeli etki profiline sahip bir molekül olan agmatinin etkileri ile ilgili daha ayrıntılı ve kapsamlı klinik çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKÇA

- Aydın M, Erdoğan F, Armutçu F, Yiğitoğlu MR. (2013). Asimetrik Dimetil Arjinin (ADMA) Metabolizması. *Int J Basic Clin Med* 1(1):61-66
- Barua S, Kim JY, Kim JY, Kim JH, Lee JE. (2019). Therapeutic Effect of Agmatine on Neurological Disease: Focus on Ion Channels and Receptors. *Neurochem Res.* 44(4):735-750.
- Berkels R, Taubert D, Gründemann D, Schömig E. (2004). Agmatine signaling: odds and threads. *Cardiovasc Drug Rev.* 22(1):7-16.
- Bila I, Dzydzan O, Brodyak I, Sybirna N. (2019). Agmatine Prevents Oxidative-nitrative Stress in Blood Leukocytes Under Streptozotocin-induced Diabetes Mellitus. *Open Life Sci.* 23;14:299-310.
- Binnetoglu, D., Hacimuftuoglu, A., & Aricioglu, F. (2019). Neuroprotective effects of agmatine in antineoplastic drugs induced neurotoxicity: In vitro study. *Life sciences*, 221, 311–318.
- Çetin Z, Utkan T, Hudson A, Arıcıoğlu F. (2011). İmidazolin-2 Reseptörlerinin Rolünün İn Vivo Morfin Bağımlılığı Modelinde Araştırılması MÜSBED 1(2):88-95
- Çokluk E, Şekeroğlu MR, Yılmaz E. (2019). Agmatin Biyokimyası: Şizofreni ve Depresyondaki Rolüne Bakış Sakarya Tıp Dergisi, 9(2):206-212
- Gümrü S, Şahin C, Arıcıoğlu F. (2013). Yeni Bir Nörotransmitter/Nöromodülatör Olarak Agmatine Genel Bir Bakış. MÜSBED, 3(1): 23-S28
- Haenisch B, von Kügelgen I, Bönsch H, Göthert M, Sauerbruch T, Schepke M, Marklein G, Höfling K, Schröder D, Molderings GJ. (2008). Regulatory mechanisms underlying agmatine homeostasis in humans. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.*, 295(5):G1104-10.
- Kotagale, N. R., Taksande, B. G., & Inamdar, N. N. (2019). Neuroprotective offerings by agmatine. *Neurotoxicology*, 73, 228–245.
- Kyselova, A., Hinrichsmeyer, H., Zukunft, S., Mann, A. W., Dornauf, I., Fleming, I., & Randriamboavonjy, V. (2019). Association between arginase-containing platelet-derived microparticles and altered plasma arginine metabolism in polycystic ovary syndrome. *Metabolism: clinical and experimental*, 90, 16–19.
- Li, T., Zhang, T., Wang, H., Zhang, Q., Gao, H., Liu, R., & Yin, C. (2023). The ADMA-DDAH1 axis in ovarian apoptosis of polycystic ovary syndrome. *The Journal of steroid biochemistry and molecular biology*, 225, 106180.
- Lortie MJ, Novotny WF, Peterson OW, et al. (1996). Agmatine, a bioactive metabolite of arginine. Production, degradation, and functional effects in the kidney of the rat. *J Clin Invest*, 97:413–420
- Masha, A., Manieri, C., Dinatale, S., Bruno, G. A., Ghigo, E., & Martina, V. (2009). Prolonged treatment with N-acetylcysteine and L-arginine restores gonadal function in patients with polycystic ovary syndrome. *Journal of endocrinological investigation*, 32(11), 870–872.
- Molderings, G. J., Heinen, A., Menzel, S., Lübbecke, F., Homann, J., & Göthert, M. (2003). Gastrointestinal uptake of agmatine: distribution in tissues and organs and pathophysiologic relevance. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1009, 44–51.
- Nguyen HO, Goracke-Postle CJ, Kaminski LL, Overland AC, Morgan AD, Fairbanks CA. (2003). Neuropharmacokinetic and dynamic studies of agmatine (decarboxylated arginine). *Ann N Y Acad Sci.* 1009:82-105.

Piletz JE, Aricioglu F, Cheng JT, Fairbanks CA, Gilad VH, Haenisch B, Halaris A, Hong S, Lee JE, Li J, Liu P, Molderings GJ, Rodrigues AL, Satriano J, Seong GJ, Wilcox G, Wu N, Gilad GM. (2013). Agmatine: clinical applications after 100 years in translation. *Drug Discov Today*. 18(17-18):880-93.

Ragy, M. M., Abdel-Hamid, H. A., & Toni, N. D. M. (2019). Pathophysiological changes in experimental polycystic ovary syndrome in female albino rats: Using either hemin or L-arginine. *Journal of cellular physiology*, 234(6), 8426–8435.

Satriano J. (2003). Agmatine: at the crossroads of the arginine pathways. *Ann N Y Acad Sci*. 1009:34-43.

Sattar N, Nelson SM. (2008). Polycystic Ovarian Syndrome, Biomarkers, and Metformin: Research, Risk, and Reality, *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 93(1): 34–36

Ulucan K, Uzbay T. (2016). Gizli Tehlike; agmatin. *Acu sağlık bil derg*, 3:182-184

Uzbay T, Kaya Yertutanol FD, Midi A, evreli B. (2017). Subcutaneous Toxicity of Agmatine in Rats. *Turk J Pharm Sci.*, 14(2):127-133.

Uzbay T. (2009). Şizofreni Tedavisinde Yeni Bir Hedef Agmatin ve Beyin Poliamin Sistemi. *Klinik Psikiyatri* 12:188-196

Wu G, Bazer FW, Davis TA, Kim SW, Li P, Marc Rhoads J, Carey Satterfield M, Smith SB, Spencer TE, Yin Y. (2009). Arginine metabolism and nutrition in growth, health and disease. *Amino Acids*. 37(1):153-68.

Zhang Y, Yuan S, Che T, He J. (2021). Agmatine and glycolipid metabolism. *Zhong Nan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban*. 28;46(8):889-893

Çalışma Yaşamında Manganez Maruziyeti Ve Manganez İlişkili Parkinsonizm

Volkan MEDENİ¹
İrem MEDENİ²

PARKINSON HASTALIĞI VE PARKINSONİZM

1817'de James Parkinson, artık kendi adıyla tanınan nörolojik bir bozukluğun ilk tanımını “titrek felç” adıyla yapmıştır ¹. Genellikle 50-60 yaş arasında başlayan, yavaş progresif seyirli kronik bir hastalık olan Parkinson hastalığının asimetrik başlangıcı tipiktir ve motor belirtiler sıklıkla istirahat tremoru ile başlar. Hastalık seyri boyunca belirtilerdeki asimetri korunur ve her hastada değişen düzeylerde bradikinezi vardır ². Dünyadaki 60 yaşın üzerindeki nüfusun yaklaşık %1-2'sini etkileyen, en yaygın nörodejeneratif bozukluklardan biridir. Yaşam boyu %2'lik risk, yaşla birlikte artan insidans ve nüfusun yaşlanmasına bağlı olarak önümüzdeki 50 yıl boyunca Parkinson hastalığı prevalansının üç kat artması beklenmektedir ³.

Parkinson hastalığı, substantia nigra pars compacta ile dorsal striatum arasında dopaminerjik bağlantının kaybolması ile karakterize bazal gangliyonların yavaş başlangıçlı bir hastalığıdır. Etiyolojisi tam olarak bilinmemekle birlikte, çevresel ve genetik faktörlerin Parkinson benzeri fenotipik özelliklerin ortaya çıkmasına katkıda bulunduğu düşünülmektedir ⁴. Parkinson hastalığının dört ana belirtisi istirahat tremoru, hipokinezi veya akinezi şeklinde görülen bradikinezi, rijidite ve postüral instabilitedir. Tanısı dört ana belirtiden en az ikisinin varlığı ve levodopa tedavisine yanıt alınması ile konur ⁵.

Parkinsonizm; belli bir hastalıktan ziyade, farklı etmenler nedeniyle ortaya çıkan belirtilerle karakterizedir ve Parkinson hastalığındaki bulguların yanı sıra, sıklıkla beynin başka bölümlerinin de etkilenmesi sonucu ortaya çıkan çok sayıda ek belirtiler söz konusudur ⁶. Parkinsonizmle ilişkili olduğu düşünülen yeni genetik faktörlerin giderek artmasına rağmen, vakaların çoğunda neden bilinmemesi nedeniyle çeşitli parkinson benzeri bulguları yaratan hastalıklarda çevresel faktörlerin rolüne büyük ilgi vardır. Bazı mesleklerin parkinsonizm ve Parkinson hastalığı gelişimi açısından yüksek risk taşıyabileceği ileri sürülmüştür ^{7,8}.

MESLEKİ OLARAK MANGANEZE MARUZ KALMA VE MANGANİZM

İnsan vücudu için esansiyel bir metal olan manganez; protein ve enerji metabolizması, kemik mineralizasyonu, metabolizmanın düzenlenmesi ve hücrenin reaktif oksijen türlerinden korunması için gerekli bir yapı maddesidir. Manganez eksikliği, anormal karbonhidrat ve lipid metabolizması, görme ve işitme problemleri, kemik malformasyonu, hipertansiyon, düşük doğurganlık, doğum anomalileri ve epilepsiyi içeren bozukluklarla ilişkilidir ⁹. Bu nedenle, günlük diyetle 2-5 mg manganez alınması önerilir ¹⁰.

Aşırı manganez seviyelerine maruz kalma ile ilişkili bir hastalık olan manganizm, 1837'de, John Couper tarafından, mangan dioksit teneffüs etmiş olan işçilerde tespit edilmiştir.

¹ Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Halk Sağlığı Anabilim Dalı, İş ve Meslek Hastalıkları Bilim Dalı

² T.C. Sağlık Bakanlığı, Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü, Çalışan Sağlığı Daire Başkanlığı

Couper, manganez cevheri kırma tesisinde çalışan beş işçide, yirmi yıl öncesinde Parkinson tarafından bildirilen “titrek felç” sendromuna benzer bir nörolojik bozukluk tariflemiştir ¹¹.

Manganizm, sıklıkla genç ve aktif çalışanlarda manganez toz ve dumanının solunmasıyla görülür. Madencilik, kuru pil, çelik, alüminyum, kaynak metali ve fungusitlerin üretimi gibi işlerde çalışanlar manganeye maruz kalabilir. Manganizmin bradikinezi, akinezi, rijidite, postüral ve kinetik tremor, yürürken vücut ağırlığının metatarslar üzerine bindiği “horoz yürüyüşü” ve geriye düşme eğilimi gibi belirtileri olup başlangıcı genellikle simetriktrir ^{4,12}.

Ülkemizde, konuyla ilgili mevzuatta, hastalık tehlikesi olan başlıca işler maden cevherlerinin çıkarılması, taşınması, işlenmesi; ferro mangan, manganlı bakır, manganlı çinko, manganlı bronz gibi alaşımların yapımı; potasyum permanganat elde edilmesi ve kullanılması; demir sanayiinde mangan kullanımı; seramik ve cam sanayiinde oksidasyon ve kükürtsüzleştirme; manganlı boya maddelerinin yapımı ve kullanılması; mangan sülfatlı yapay gübrelerin yapımı, taşınması ve kullanılması; manganlı kaynak elektrotları yapımı ve kullanılması ile manganlı kuru pil yapımıdır ¹³.

Toz yoluyla yüksek düzeyde manganeye maruz kalan işçilerde saldırganlıkla dikkat çeken ve “locura manganica” denilen psikoz görülür. Baş ağrısı, kas krampları ve yorgunluk gibi nonspesifik semptomlar vardır. Nöromotor ve bilişsel alanlar ile duygudurumda değişiklikler tanımlanmıştır ^{14,15}. Yoğun maruz kalımdan 3-36 ay sonra semptomlar ortaya çıkabilir. Manganez madencilerinde bu süre 10-20 yıla kadar uzayabilir ¹⁶. Nörolojik belirtiler, maruz kalmanın kesilmesinden yıllar sonra bile kötüleşebilir ¹⁷. Merkezi sinir sisteminde manganez birikimi üreme sistemi ve gelişimsel bozukluklarla da ilişkilidir. Mesleki olarak manganeye maruz kalan erkeklerde, iktidarsızlık ve cinsel isteksizlik gibi belirtiler görülmüştür ^{18,19}.

Mesleksel manganizmin dünya çapındaki prevalansı hakkında veriler kısıtlı olsa da Çin'deki önde gelen on meslek hastalığı arasında yer aldığı bilimektedir. Yapılan coğrafi bilgi sistemi çalışmaları, endüstriyel bölgelerde yüksek manganez emisyonu ile manganez kaynaklı parkinsonizm semptomlarının görülme sıklığı ve buna bağlı mortalite arasında korelasyon olduğunu göstermiştir. ABD'deki mesleksel manganizmle ilgili tazminat giderlerinin milyarlarca dolar olacağı tahmin edilmektedir ²⁰.

MANGANİZM İLE PARKİNSONİZM ARASINDAKİ BAĞLANTILAR

Yıllar boyunca, manganezin parkinsonizm bulgularına yol açması büyük ilgi kaynağı olmuştur. Manganeye maruz kalıma bağlı parkinsonizm ilk kez madenciler arasında fark edilmiştir ²¹. O günden bu yana çeşitli mesleki ve mesleki olmayan etmenlere maruz kalmaktan dolayı manganez nörotoksitesinin ortaya çıktığına dair yayınlar yapılmıştır.

Birçok çalışma, mesleki koşullara bağlı olarak yüksek düzeyde manganeye uzun süreli maruz kalmanın, idiyopatik Parkinson hastalığına benzer şekilde, genel bir bradikinezi, erken kognitif değişiklikler, depresyon, halüsinasyon, maske yüz, rijidite, duruş anormallikleri ve yürüyüş bozuklukları gibi bulgulara yol açtığını ortaya koymuştur ^{22,23}.

Her iki hastalık oksidatif stres, protein agregasyonu, bozulmuş proteozomal ve otofaji fonksiyonları, eksitotoksitesite, anormal sinyal iletimi, mitokondriyal disfonksiyon ve hücre ölüm yolları gibi benzer patofizyolojik mekanizmaları paylaşmaktadır ²⁰. Ortam manganez düzeyinin 1 mg/m³'ten çok olduğu kronik mesleki maruziyet, parkinsonizm risk faktörüdür ²⁴.

Manganizmle Parkinson hastalığı arasındaki farklar klinik, nöroradyolojik, toksikolojik ve histopatolojik yöntemlerle saptanabilir ²⁵. İnsanlarda manganizmin en belirgin nöropatolojik bulguları; globus pallidus ile substantia nigra pars reticulatadaki nöronal kayıp ve reaktif gliozisdir ²⁶. Daha az şiddetle putamen ve kaudat nükleus dejenerasyonu söz konusudur ^{27,28}.

Parkinson hastalığının aksine, substantia nigra pars compactanın etkilenmesi ise manganizmde nadiren görülmektedir. Dopaminerjik nöronlar tipik olarak korunmuştur ve Parkinson hastalığının ayırıcı görünümü yoktur. Parkinson hastalığının bir diğer ayırıcı özelliği olan Lewy cisimcikleri de manganizmde görülmemektedir ²⁹.

Tablo 1. Parkinson Hastalığı ile Manganizmdeki Bazı Özelliklerin Karşılaştırılması

Özellik	Parkinson Hastalığı	Manganizm
Başlangıç yaşı ve tipi	Çoğunlukla 50-60 yaş arasında ve asimetrik başlangıç	Daha genç yaşlarda ve genellikle simetrik başlangıç
MR bulgusu	Tanı koydurucu değil	T1 ağırlıklı kesitlerde globus pallidusta artmış sinyal yoğunluğu
L-Dopa tedavisine yanıt	Yanıt var	Yanıt yok
PET’te florodopa alımı	Azalmış	Normal
Tremor	İstirahat tremoru	Postüral ve kinetik tremor
Bradikinezi	Var	Var
Rijidite	Var	Var
Distoni	Genetik geçişlilerde ilk semptom	Erken başlangıçlı
Geri yürürken düşme eğilimi	Yok	Var
Horoz yürüyüşü	Yok	Var
Lewy cisimcikleri	Patognomonik	Yok

Parkinson olguları levodopaya yanıt verir. Manganizmde ise levodopaya sürekli tedavi yanıtı alınamaz ^{30,31}. Levodopa manganizmde etkisizdir, çünkü nigrostriatal yol nispeten sağlam kalmıştır. Ayrıca, levodopanin manganizmde kontrendike olması dikkat çekicidir. Zira manganiz, dopaminin toksik kinon ve semikinonlara otooksidasyonunu katalize eder ^{32,33}. Parkinson hastalarında, florodopa kullanılarak yapılan pozitron emisyon tomografisi radyoaktif olarak işaretli maddenin tutulumunda azalmayı gösterir. Manganizmde ise genellikle florodopa alımının normal olduğu izlenmektedir ³⁴.

Parkinson hastalığının erken görülen, belirgin ve esas belirtisi olan istirahat tremorunun olmaması, manganizme maruz kalan kişilerde Parkinson hastalığından farklı bir gözlemdir. Parkinson hastalığındaki hareket anormallikleri yavaş ilerlemesine karşın, manganizmde hızlı ortaya çıkan yürüyüş bozukluğu ve erken başlangıçlı distoni görülür ⁵.

MESLEKSEL MANGANİZMİN TANISI

Manganizmin teşhisi zordur. Manganizmi sınıflandırmak için kullanılan kriterler farklı veri kaynaklarına dayanır. Manganizmin tanısında tek başına klinik muayene yetersiz olabilir. Meslek öyküsü, meslek dışı risk faktörlerinin saptanması, beyin manyetik rezonans görüntüleme ve vücut sıvılarında manganiz analizleri gibi ilave değerlendirmeler gerekir ¹².

Manyetik rezonans görüntüleme, manganiz maruz kalımının erken tanısında kullanılan en duyarlı invaziv olmayan yöntemdir. Tipik olarak T1 ağırlıklı kesitlerde globus pallidusta artmış sinyal yoğunluğu görülür ³⁵. Manganiz, akciğerde biriktiği için görüntüleme bulguları maruz kalma durumu ortadan kalktıktan aylar sonra daha az yoğunlukta da olsa izlenebilir ³⁶.

Kan ve idrar manganiz düzeyleri, mesleki açıdan manganize maruz kalan bireyleri tespit etmek için kullanılmaktadır. Maruz kalmanın mesleki şartlara bağlı dalgalanma gösterdiği durumlarda, kan manganiz düzeyinin maruz kalımı yansıttığı düşünülmektedir ³⁷. Normal kan manganiz düzeyleri insanlarda 4-15 µg/l'dir ³⁸. Kan ve idrar manganiz düzeyleri tanı ve takipte yardımcıdır, ama güvenilir birer biyolojik belirteç değildirler ³⁹.

Mesleki manganizmden şüphelenilen çalışanlarda mangan maruziyeti ve genel klinik durumun kapsamlı bir değerlendirmesi yapılmalıdır. Mevcut semptomlar, geçmiş klinik problemler ve soygeçmiş sorgulanmalıdır. Nörolojik muayenenin ağırlıkta olduğu bir fizik muayene yapılmalıdır. Mangan maruziyeti ile ilişkili olabilecek iş kayıtları gözden geçirilerek meslek anamnezi alınmalı ve nörotoksik ajanlara mesleki maruziyet detaylandırılmalıdır. Standardize anket formları kullanılarak temel nöropsikolojik veriler toplanabilir. Klinik duruma bağlı olarak karaciğer fonksiyon testleri, tam kan sayımı, kan ve idrar mangan düzeyleri, kan bakır ve serüloplazmin seviyeleri gibi tamamlayıcı araştırmalar yapılabilir ⁴⁰.

MESLEKSEL MANGANİZMİN TEDAVİSİ VE KORUNMA YOLLARI

Uzmanlar tarafından belirtilen genel görüş, manganizm için özel bir tedavi planı olmadığı yönündedir. Manganizm, maruz kalımın kesilmesinden sonra da ilerleyebilir ve uzun süre geri dönmeyebilir ⁴¹. Şelasyon tedavileri hala araştırılmaktadır. Bununla birlikte birkaç olgu sunumunda, erken tanı alıp şelasyon tedavisi uygulananlarda manganiz zehirlenmesinin tersine çevrilebileceği belgelenmiştir ^{42,43}. Hastalığın ilerleyen safhalarında bu tedavi yöntemi başarılı olmamaktadır ⁴⁴.

Anti-tüberküloz bir ilaç olan para-aminosalisilik asit, manganize hava yoluyla 21 yıl boyunca maruz kalmış bir hastada oluşan ciddi manganiz zehirlenmesinin tedavisinde başarıyla kullanılmıştır ⁴⁵. Kök hücrelerin, diğer nörodejeneratif hastalıklarda olduğu gibi, manganizmlili bireylerin yaşam kalitesini iyileştirmek için yeni bir umut olacağı düşünülmektedir ⁴⁶.

Antiparkinson ilaçları, parkinson semptomları ve bulguları üzerinde olumlu bir etkisi olabilir, ancak bu etki geçici ve kısa sürelidir ⁴⁷. Son yıllarda antioksidanlar üzerinde araştırmalar yapılmış ancak etkileri hakkında kesin kanıtlar ortaya çıkmamıştır ^{48,49}. Semptomatik tedavi ve rehabilitasyonlar yapılmaktadır. Ana müdahale, semptomlar hala geri dönüşümlü olabileceği zaman, manganize ve diğer nörotoksik ajanlara maruziyeti önlemektir.

Manganiz kaynaklı nörotoksitenin esas olarak mesleki tehlikelerden kaynaklanması nedeniyle, işyerinde düzenlemelerin yapılması gereklidir. Yeterli havalandırma ve egzoz sistemleri, daha düşük dumanlı jeneratör, daha az toksik kaynak tipi veya sarf malzemesi seçimi, manganiz seviyesi daha düşük olan kaynak malzemeleri kullanılması, daha düşük kaynak voltajıyla çalışılması, yeni teknolojilerin tercih edilmesi ve uygun solunum koruyucularının kullanılması yapılan öneriler arasındadır ⁵⁰. Manganize maruz kalımı en aza indirmek için çalışanlar eğitilmelidir.

Zehirlenmelere yol açan seviyelerde manganeeze maruz kalınması dünyanın birçok bölgesinde bildirilmiştir. En iyi incelenen vakalardan biri olan 1980'lerin sonundaki Tayvan ferromangan döküm tesisi işçilerinde, manganeeze kaynaklı parkinsonizmin tipik semptomları gelişmiştir. Mangan düzeyleri 27 mg/m^3 'den fazla olan toksik seviyelere yükselmiştir ve bu durum havalandırma sisteminin düzgün çalışmamasına bağlanmıştır ^{51,52}.

Mesleki olarak manganeeze maruz kalımın önüne geçilebilmesi için işyeri ortamının manganeeze açısından değerlendirilmesi gerekmektedir. Ülkemizde manganeeze için kabul edilen ortam sınır değeri 5 mg/m^3 'dür ¹⁶. Ancak yapılan bir çalışmada sadece $0,14 \text{ mg/m}^3$ ve $0,2 \text{ mg/m}^3$ lük seviyelerde manganeeze maruz kalmayla bile nörolojik bulguların ortaya çıktığı bildirilmiştir ^{41,53}. Amerika Birleşik Devletleri'nde bir süre önce, sekiz saatlik dönem için ölçülen solunabilir manganeeze parçacıklarının eşik sınır değeri zaman ağırlıklı ortalaması 10 kat azaltılarak $0,2 \text{ mg/m}^3$ 'den $0,02 \text{ mg/m}^3$ 'e düşürülmüştür ⁵⁴. Manganizm riskinin yüksek olduğu işlerde çalışanlarda işe giriş muayenelerinde ve periyodik muayenelerde kan manganeeze düzeyi ölçümü yapılmalıdır. Semptomlu işçiler işyerinden geçici olarak uzaklaştırılmalı, ayrıca psikişik ve nörolojik hastalığı olanlar riskli işlerde çalıştırılmamalıdır. İşyerlerinde genel mühendislik önlemleri ve yeterli işaretleme önemlidir.

SONUÇ VE ÖNERİLER

Parkinsonizm semptomlarının potansiyel risk faktörlerinden biri manganeeze maruz kalınmasıdır. Kaynakçılar üzerinde yapılan sınırlı sayıda çalışmada risk artışı tespit edilmiştir. Manganeeze ve bileşiklerine bağlı hastalıklar, mesleki olarak manganeeze maruz kalma ve kaynakçılardaki parkinson benzeri bulguların varlığı hakkında daha fazla sayıda araştırmanın uygulanması gerekmektedir. Ayrıca kaynak dumanının içerisinde bulunan manganeeze de dahil olmak üzere birçok partikülün etkisinden kurtulmak için kaynak dumanına maruz kalma lokal egzoz ventilasyon kullanılarak en aza indirilebilir.

Klinik ve deneysel keşifler, manganeeze kaynaklı parkinsonizmin ilerleyici motor ve motor olmayan semptomlarının, bozulmuş dopamin salınımının azalmasından kaynaklanabileceğini düşündürmektedir. Bununla birlikte, bazal ganglionlarda manganeeze tarafından etkilenen nöroanatomiik bölgelerin ve orta beyindeki dopaminerjik nöronların sayısının tanımlanması, manganeezin aşırı seviyeleri ve muhtemelen atipik parkinsonizmin bazı formları ile ilişkili olan hareket anormalliklerini anlamamız için kritik öneme sahiptir.

Manganeeze kaynaklı parkinsonizm ve Parkinson hastalığının patofizyoloji mekanizmalarında ve motor belirtilerinde bazı benzerlikler varsa da, her iki hastalık arasında klinik ve patoloji bulgular açısından çarpıcı farklılıklar vardır. Manganeeze kaynaklı parkinsonizmin ve Parkinson hastalığının nöropatolojisinin temelini daha iyi anlamak ve her iki rahatsızlığı tedavi edecek yeni ilaçların geliştirilmesi için yeni çalışmalar gereklidir.

Nükleer Tıpta Görüntülemede Kullanılan Radyofarmasötikler

Zeynep AYDIN¹

Giriş

Nükleer tıp; hastalıkların teşhis veya tedavisinde, radyonüklid içeren ilaçların kullanıldığı bir bilim dalıdır.(Fahey, 2016) 1950’li yıllarda 131 I’nın tiroid kanserinin teşhis ve tedavisinde kullanılmasıyla gelişmeye başlamıştır. Nükleer tıp yöntemleri, vücuttaki fizyolojik ve moleküler süreçleri incelemesi amacıyla; hastaya az miktarda radyofarmasötik verilmesini içeren oldukça etkili, güvenilir ve ağrısız yöntemlerdir (Treves, 2014).

Nükleer tıpta, hastalara verilen radyoaktif maddelerin yaydıkları ışınlar tarayıcılar tarafından, planar ya da tomografik yöntemlerle [gama kamera, tek foton emisyon tomografisi “single-photon emission tomography (SPECT)”, pozitron emisyon tomografisi (PET), hibrid sistemler (SPECT/CT, PET/CT)] algılanarak işlenmesi sonucu elde edilen görüntü ile hastalıkların tanısı konulmaktadır (Başagaoglu, 1994). Bu görüntüleme teknikleri anatomik değişikliklerden önce fizyolojik değişikliklere dayandığından tümörün varlığının ve malignite hızının erken teşhisine imkân vermektedir. Sintigrafik görüntüleme çalışmalarında; uygun radyonüklid farmasötik kısım ile bağlanarak, radyonüklidin yaydığı radyasyon uygulamayı takiben bir gama kamera ile görüntülenmektedir. Nükleer görüntülemede; radyoaktif işaretlenmiş taşıyıcılar, dokular ve çevresi hakkında hem fonksiyonel hem de yapısal veriler sağlamak için noninvaziv tanı ajanları olarak uygulanmaktadır (Cutler, 1999).

Nükleer tıp, çoğu zaman hastalıkla ilgili erken ve doğru tanı konulması, bazı durumlarda da hastalıklı organların veya tümörlerin tedavi edilmesi için kullanılmaktadır. Hastalıklı organda tedavi ve tanıda uygulanan nükleer tıp yöntemlerinde; tedavi ile lezyon içerisindeki hücre sayısı azaltılmaktadır, tanıda ise azalan hücre sayısına bağlı olarak lezyonun radyoaktif maddeyi tutma oranı da azalmakta ve sonuçta lezyon daha çok aktivite tutan çevre dokular içerisinde ayırt edilebilmektedir (Bozkurt, 2015; Akın, 1995).

Radyofarmasi; nükleer tıpta kullanılan radyoaktif ilaçların hazırlanması, kalite kontrolleri, dağıtılması ve hastaya uygulanması ile ilgilenen eczacılığın özel bir alanıdır. Radyofarmasi, 1978 yılında Amerika’da Eczacılık Uzmanlık Kurulu tarafından, eczacılığın bir uzmanlık alanı olarak kurulmuştur (Schommer, 2007). Radyofarmasötikler ise nükleer tıpta tanı veya tedavi amacıyla kullanılan radyoaktif ilaçlardır. Günümüzde radyoizotoplar reaktör, jeneratör veya siklotron kullanarak üretilmektedir ve kanser dâhil olmak üzere bazı hastalıkların tedavisinde ve birçok hastalığın teşhisinde kullanılmaktadır. Radyofarmasötikler kullanılarak yapılan nükleer tıp çalışmaları, pek çok klinik durumun aydınlatılmasında önemli role sahiptir. Bu çalışmalarla incelenen sistemin fizyolojisi ve patolojisi hakkında, fonksiyonel ve metabolik bilgi elde etmek de mümkün olmaktadır (Naki, 2011).

Nükleer Tıp Uygulamaları

Nükleer tıp pek çok hastalığın tanı ve tedavisinde kullanılmaktadır. Aşağıda nükleer tıp uygulamalarıyla ilgili genel bilgiler verilmiştir:

¹ Uzm. Dr, Konya Şehir Hastanesi, drzeynep42@hotmail.com

Kemik hastalıkları: Kemik hastalıkları, enfeksiyonlar veya yaralanmalar açıklanamayan kemik ağrısı nedeni olabilmektedir. Kemik taraması, bu ağrıların nedenini bulma için kullanılmaktadır. Kemik taramaları, önceden var olan bir tümörden kemiğe yayılmış kanseri teşhis etmek için de kullanılmaktadır.

Nörolojik hastalıklar: Alzheimer hastalığı, epilepsi, tümör içeren beyin bozukluklarını değerlendirmek için beyin taraması yapılmaktadır.

Hepatobiliyer taramalar: Hepatobiliyer tarama, safra kesesi hastalıklarının saptanmasına yardımcı olmaktadır. Safra yolu tıkanıklığını ve safra kesesi ameliyatı sonrası oluşan komplikasyonları değerlendirmek için de kullanılmaktadır.

Akciğer ventilasyonu ve perfüzyon taramaları: Bu taramalar, akciğerlerin içine ve dışına akan hava ve kan miktarını ölçmektedir. Pulmoner emboli varlığı olduğundan şüphelenilen hastalarda sıklıkla kullanılan bir yöntemdir.

Lenfosintigrafi: Lenfatik sistemin görüntülenmesinde kullanılmaktadır; göğüs kanseri veya melanoma hastalarında, lenfatik drenajın bulunduğu yerlerin saptanmasına yardımcı olmaktadır. Lenfosintigrafi ile elde edilen görüntüler cerrahi olarak çıkarılması gereken lenf düğümlerini tanımlamaya, ayrıca lenfatik sistem blokajlarının belirlenmesine de yardımcı olmaktadır.

Renal taramalar: Böbrekte üriner tıkanıklığın varlığını veya yokluğunu, enfeksiyonları değerlendirmede yararlıdır. Böbreklerin nakledilen böbrekler de dâhil olmak üzere, kan akışını ve işlevini değerlendirmeye yardımcı olmaktadır.

Paratiroid taramaları: Hiperparatiroidizme neden olan anormal paratiroid bezlerini lokalize ederek, hekimlerin bu bölgeleri bulmalarını ve çıkarmalarını kolaylaştırmakta, çabuklaştırmaktadır.

Onkolojik taramalar: Tümörlü bölgenin yerinin belirlenmesi, evrenmesi, vücutta metastaz olup olmadığının değerlendirilmesinde çok sık kullanılmaktadır.

Kardiyolojik taramalar: Kardiyomiyopati ve koroner arter hastalıklarının tanısı, hipertansiyon nedeninin araştırılmasında kullanılmaktadır (Lind, 2012; Henriksen, 2008).

Nükleer Tıp Görüntüleme Yöntemleri

Nükleer tıp; hastaların teşhisi ve tedavisi için radyofarmasötiklerin kullanımı, anatomik yöntemlerle sağlanamayan verilerin elde edilmesi ve dolayısıyla birçok hastalığın daha kolay bir şekilde tedavisine ve teşhisine olanak veren bir ana bilim dalıdır(Wagner, 1995; Vallabhajosula, 2009). Bu alanda kullanılan görüntüleme yöntemleri, nükleer tıbbın içerdiklerinin çoğunu tanımlamak için sıklıkla kullanılan bir yöntemdir. Belirli doku ve organ fonksiyonlarının durumunu ve işlevini temsil eden görüntüleri elde etmek ve değerlendirmek için çeşitli nükleer tıp uygulamaları kullanılmaktadır. Bu uygulamalar genel olarak ikiye ayrılır:

Görüntüsüz Tanı Uygulamaları: Burada, belli bir dokuya/organa özgü radyofarmasötik vücuda uygulanmaktadır. Radyofarmasötüğün hedef bölgeye ulaşmasından sonra dışarıdan radyoaktivite sayımı yapılmaktadır. Görüntüsüz tanı uygulamalarının en belirgin ve yaygın örneği; tiroid bezi hastalıklarının tanısında kullanılan radyoaktif iyot uygulamasıdır. Radyoaktif iyot tiroid bezinde toplanmaktadır. Belli süreçlerde tiroid bezi bölgesinden yapılan radyoaktivite ölçümleriyle tiroid bezinin metabolizması hakkında sayısal bilgiler elde edilmektedir. Görüntüsüz tanı uygulamalarına diğer bir örnek; tümörlü dokunun yerinin saptanması için radyofarmasötiklerin uygulanmasıdır. Özellikle meme, paratiroid ve kolon kanseri ameliyatları sırasında radyofarmasötiklerin uygulanması ile tümörlü dokunun yerinin saptanması, hekimlere büyük kolaylık sağlamaktadır.

Günümüzde sentinel lenf nodunu çıkarmak için yapılacak olan operasyonlar sırasında; radyofarmasötik hastaya uygulanmakta, gama prob ile hastanın koltuk altındaki lenf bezlerinin aktivitesi dedekte edilmekte ve yüksek sayım alınan bölge işaretlenerek açılmaktadır. Bu sırada hastaya tümörlü doku çevresinden mavi renkli boyar madde enjekte edilmekte, lenfatik yolla direne olan boyayı izleyen cerrah renklenen lenf bezini gama prob ile tarayarak aynı zamanda hem radyoaktif hem de ilk mavi olan sentinel lenf nodunu bulup patolojik incelemeye göndermektedir (Beenen, 2005). Bu uygulama da radyofarmasötiklerle yapılan görüntüsüz tanı yönteminin bir örneğidir. 2. Görüntülü Tanı Uygulamaları: Burada, belli bir dokuya/organa özgü radyofarmasötik vücuda uygulanmaktadır. Radyofarmasötiğin hedef bölgeye ulaşmasından sonra çeşitli görüntüleme cihazları kullanılarak görüntüleme yapılmaktadır. Uygulanan radyofarmasötiğin özelliklerine göre görüntülü tanı yöntemlerinde kullanılan cihazlar, gama kameralar, SPECT, PET, SPECT/CT ve PET/CT hibrid sistemler olmak üzere örneklendirilebilmektedir (Turkmen, 2012; Sharp, 2004).

Radyofarmasötikler

Nükleer tıpta radyofarmasötiklerin %95'i teşhis, ancak %5'i tedavi amacıyla kullanılmaktadır (Smith, 2011). Radyofarmasötikler radyonüklid ve farmasötik olmak üzere iki kısımdan oluşmuştur. Radyofarmasötiğin ne kadar etkili olabileceği bu iki kısma bağlıdır. Radyofarmasötik geliştirme çalışmalarında, önce belli bir organda lokalize olan veya o organın fizyolojik fonksiyonunda yer alan bir farmasötik seçilmektedir. Daha sonra o farmasötik uygun bir radyonüklidle kimyasal olarak bağlanır ki bu işleme “radyoişaretleme” denilmektedir. Radyofarmasötikleri diğer ilaçlardan ayıran farkı herhangi bir farmakolojik etkilerinin olmamasıdır. Çünkü hazırlanmaları sırasında eser miktarda farmasötik kısım kullanılmaktadır. Böyle bir durumda doz-yanıt ilişkisi gözlenmemektedir. Radyofarmasötikler Gıda ve İlaç Dairesi [Food and Drug Administration (FDA)] tarafından ilaç olarak sınıflandırılmaktadır ve insanlara uygulandıklarından diğer ilaçlarda yapılan tüm kalite kontroller (pirojenite, sterilite, toksisite gibi) radyofarmasötikler için de geçerlidir (Saha, 2010; Food and Drug Administration (FDA), 2016).

Bunlara ilaveten, radyoaktiviteye bağlı kalite kontrol testlerinin de (radyonüklidik saflık, radyokimyasal saflık, radyoişaretleme verimi, biyodağılım gibi) yapılması gerekmektedir (UK Radiopharmacy Group, 2001; Aşıkoğlu, 2004). Günümüzde, her yıl birçok hastanede radyofarmasötik kullanılan 10 milyonlarca nükleer tıp işlemi yapılmaktadır. Nükleer tıpta radyofarmasötikler vücuda uygulanarak; incelenecek doku veya organa ait anatomik, metabolik ve fizyolojik görüntüler elde edilmekte, sonuçlar hekimler tarafından değerlendirilmektedir. Kullanılan en yaygın radyonüklid ^{99m}Tc 'dir.

Teşhiste kullanılacak ideal radyoizotop saf gama ışını saçmalı, enerjisi 100-250 KeV arasında, kolay elde edilebilir, makul fiyatlı, efektif yarı ömrü kullanıma uygun, hedef/hedef olmayan oranı yüksek, steril, apirojen, izotonik ve izohidrik olmalıdır. Bütün bu özellikler göz önünde bulundurulduğunda ^{99m}Tc , fiziksel özellikleri bakımından nükleer tıpta teşhis amacıyla kullanılan radyoizotopların en idealidir. ^{99m}Tc 'nin fiziksel yarılanma ömrü 6 saattir. ^{99m}Tc , sadece enerjisi 140 KeV olan gama radyasyonu yaymaktadır. ^{99m}Tc dışında flor-18 (18 F), karbon-11 (11 C), azot-13 (13 N), oksijen-15 (15 O), galyum-68 (68 Ga) radyonüklidleri de radyofarmasötik hazırlanmasında ve bazı tümör ve inflamatuvarlı hastalıkların belirlenmesinde kullanılmaktadır (International Atomic Energy Agency Human Health Series, 2009; Demir, 2015). Birçok radyofarmasötik, vücuttaki metabolik işlemlerle ilgili bilgi sağlanmasında veya metabolik faaliyetlerde bulunan bir molekülün izlenmesinde kullanılmaktadır. Bunun en iyi örneği 18 F-2-floro-2-deoksi-glukoz (18 F-FDG)'dur. 18 F-FDG; onkoloji, nöroloji ve kardiyolojide yaygın olarak kullanılan glukoz alımı ve metabolizmasında rol oynayan bir belirteçtir.

Nükleer tıpta radyofarmasötiklerin çoğu tanı amaçlı kullanılsa da terapötik amaçla hazırlanan radyofarmasötikler de bulunmaktadır. Terapötik radyofarmasötikler, hastalıklı bölgelere terapötik dozda iyonlaştırıcı radyasyon vermek üzere tasarlanan ilaçlardır. Bazı terapötik radyofarmasötiklerin hazırlanması sırasında antikolar, antijenler, proteinler, peptitler ve nükleik asitler gibi biyolojik moleküller farmasötik kısmı oluşturmaktadır. Biyolojik moleküller ile hazırlanan radyofarmasötikler diğer radyofarmasötiklere göre daha spesifiktirler ve hazırlanmaları sırasında daha fazla hassasiyet gösterilmelidir. Özellikle radyoimmün tedavide kullanılan radyofarmasötikler, tümör antijenine karşı geliştirilmiş antikolardan ve ^{67}Cu , ^{188}Re , ^{211}At , ^{90}Y gibi radyonüklidlerden oluşmuştur (Gijs, 2016).

Pozitron Emisyon Tomografi Radyofarmasötikleri

PET radyofarmasötiklerinin hazırlanmasında ve geliştirilmesinde siklotrondan elde edilen radyonüklidler kullanıldığı gibi, jeneratörden elde edilen radyonüklidler de kullanılmaktadır. (Smith, 2011). PET radyonüklidlerinden ^{11}C , ^{13}N , ^{15}O vücuttaki bazı moleküllerle yapısal ve biyokimyasal olarak benzeşmektedir. Bahsi geçen radyonüklidler veya bu radyonüklidleri içeren radyofarmasötikler uygulandığı zaman moleküler, biyolojik, fonksiyonel ve biyokimyasal düzeyde inceleme yapılabilmektedir (Saha, 1992). PET radyonüklidlerinin yarılanma ömürlerinin kısa olması nedeni ile üretim yerinden uzak merkezlere taşınmaları her zaman gerçekleştirilemeyebilmekte ya da taşınmalar bile uygulamada sıkıntılara neden olabilmektedir. PET görüntülemeye kullanılan radyonüklidler (+) yüklü beta ışını yani pozitron yaymaktadırlar.

En yaygın PET radyonüklidleri ^{18}F , ^{11}C , ^{13}N , ^{15}O ve ^{68}Ga 'dır. Bu radyonüklidlerden sadece ^{18}F yarılanma ömrü 110 dk olduğu için üretim yerinden alınıp uygulama merkezine ulaştırılabilmektedir. ^{18}F 'nin PET radyonüklidleri arasındaki bu üstünlüğü, daha çok tercih edilmesi nedeni ile ticari yönden de üstünlüğünü sağlamaktadır. Diğerlerinin yarılanma ömürleri 2-20 dk olduğundan, elde edildikleri siklotronun da uygulama yerinde olmasını gerektirmektedir (Saha, 1992; Rob,2007).

Tümör dokusunun görüntülenmesinde kullanılan ^{18}F -FDG, aynı zamanda kanser evrelemesinde ve tedaviye yanıtların değerlendirilmesinde geniş kullanıma sahiptir. FDG bir glukoz analogudur. Dokuda FDG birikimi glukoz kullanımı ile orantılıdır. Pek çok malignitede, membranda glukoz taşıyan proteinler [glucose transporter-1 (GLUT1)]'in üretimi ve heksokinaz aktivitesi artmaktadır. Buna bağlı olarak da glukoz kullanımı artmaktadır. ^{18}F -FDG'nin en önemli dezavantajı, tutulumunun GLUT-1 ile gerçekleşmesi ve GLUT-1'in hipoksik durum, damar yoğunluğunun çok olması gibi durumlardan etkilenmesidir (Reubi, 2000). ^{68}Ga , son yıllarda rutine giren jeneratörden elde edilen bir PET görüntüleme ajanıdır. ^{68}Ga radyoizotopunun yarı ömrü 68 dk'dır. Germanyum-68/galyum-68 jeneratöründen temin edilmektedir. Klinik pratikte ^{68}Ga işaretli üç farklı somatostatin analogu rutin olarak kullanılmaktadır. ^{68}Ga ile peptitlerin stabil kompleks oluşturmalarını sağlayan şelatör ajan DOTA'dır. Buna göre pratikte sıklıkla kullanılan ^{68}Ga işaretli somatostatin analogları; DOTA-D-Phe-Tyr3-octreotid (DOTATOC), DOTA-1-Nal(3)-octreotid (DOTA-NOC) ve DOTA-D-Phe-Tyr3-octreotate (DOTA-TATE) olarak adlandırılmaktadır. Hazırlanan bu radyofarmasötikler nöroendokrin tümörlerin saptanmasında kullanılmaktadır (Özkan, 2015).

PET yöntemi ile prostat kanseri görüntülemeye, prostat kanser hücrelerinin glukozu az kullanmasından dolayı ^{18}F -FDG uygulaması prostat kanserini değerlendirmede başarılı bulunmamaktadır. Bu yüzden prostat kanseri hücreleri üzerinde bulunan prostat spesifik membran antijenini (PSMA) yakalayan antikör, ^{68}Ga ile radyoışaretlenerek yeni bir radyofarmasötik geliştirilmiştir. Bu radyofarmasötiğin hazırlanması sırasında antikör PSMA'ya

bağlanmaktadır, antikora bağlı 68 Ga ile prostat kanser hücrelerinin PET ile daha iyi görüntülenmesi sağlanmıştır (Afshar-Oromieh, 2014).

Tek Foton Emisyon Tomografi Radyofarmasötikleri

SPECT görüntülemeye, tek foton yayılımı yapan 133 Xe, 111 In, 123 I ve 99mTc radyonüklidler veya bu radyonüklidlerle işaretlenmiş radyofarmasötikler kullanılmaktadır (International Atomic Energy Agency (IAEA), 2008). SPECT radyonüklidleri ile işaretlenmiş peptidler, antibiyotikler, antigranülosit antikolar, sitokinler; - Enfeksiyon/inflamasyon odaklarının belirlenmesinde, - Miyokard perfüzyon sintigrafisinde, Nöroendokrin tümörler başta olmak üzere, birçok tümörlü dokuların görüntülenmesinde kullanılmaktadır (Keidar, 2003)

Enfeksiyon/inflamasyon tanısında tek foton yayılımı yapan radyonüklidlerle işaretli lökositler altın standart olarak kabul edilmektedir. SPECT görüntülemeye bu radyofarmasötikler sıklıkla kullanılmaktadır. Örneğin, 111 In-8-hidroksikinolin ve 99mTc-hekza metil propil amin oksim ile in vitro olarak lökositler ve nötrofiller işaretlenmektedir. İşaretli lökositler, bakteriyel enfeksiyonların ve nedeni bilinmeyen enfeksiyonların tanısında kullanılmaktadır. İşaretli nötrofiller ise nötrofil ağırlıklı enfeksiyonların tanısında kullanılmaktadır. 40(Palestro, 2005). SPECT görüntülemeye kullanılan bir başka radyonüklid 67 Ga sitrattır. 67 Ga sitrat, özellikle enfeksiyon/inflamasyon odaklarının belirlenmesinde yaygın olarak kullanılmaktadır. 67 Ga-sitrat işaretli poliklonal insan immünglobulinler hazırlanıp hastalara uygulandığında, inflamatuvar odaklarında radyofarmasötiğin lokalize olduğu gözlenmiştir (Kapucu, 2003; Yeh R, 2016). Octreoscan™ FDA tarafından onaylanmış, somatostatin analogu içeren nöroendokrin tümörlerinin SPECT ile görüntülenmesinde kullanılan kit halinde bir radyofarmasötiktir. İçeriğinde pentetreotide [N-(dietilene triamine-N,N,N',N''-tetra asetik asit-N''-asetil)-D-fenilalanil-L-hemisistil-L-fenilalanil-D-triptofil-L-lisil-L-tireonil-L-hemisistil-L-tireoninol sıklık (2→7) disülfid], ve 111 In içermektedir (Kumar, 2014).

SONUÇ

Ultrasonografi, radyografi, BT gibi anatomik görüntüleme teknikleri morfolojik değişikliklere dayandığı için hastalığın ilk aşamasındaki görüntüleme için yeterli değildir. Sintigrafik görüntüleme ise fizyolojik değişikliklerin saptanmasına dayanan bir görüntüleme tekniği olduğundan, kanser hücresi oluşumunda erken evrede teşhise imkân vermektedir (Elgazzar, 2006; Diniz, 2005). Sintigrafik görüntüleme çalışmalarında; uygun radyonüklid, farmasötik kısım ile bağlanarak, radyonüklidin yaydığı radyasyon uygulamayı takiben bir gama kamera ile görüntülenmektedir. Verilen radyoaktif bileşikten yayılan gama ışınlarını kaydeden kamera ile elde edilen sintigrafik görüntüler, vücudumuzdaki sistemlerin fonksiyonları ve anatomisi hakkında bilgi vermektedir. Bu tetkikler güvenli ve ağrısızdır. Bu nedenle tüm dünyada yaygın olarak kullanılmaktadır. Bu amaçla düşük dozda radyoaktif madde içeren ilaçlar çoğunlukla intravenöz yolla, daha az sıklıkla oral yoldan veya solunum yoluyla vücuda verilmektedir. 47,49,50 (Elgazzar, 2006; Özen, 1992; Palestro, 2007).

Nükleer onkolojik tanı; PET görüntüleme cihazı kullanılarak en çok 18 F veya SPECT görüntüleme cihazı kullanılarak en çok 99mTc radyonüklidi ile işaretli radyofarmasötikler ile yapılmaktadır. PET sistemleri daha yüksek çözünürlük ve daha kesin atenüasyon düzeltmesine sahip olmasına rağmen, PET görüntüleme oldukça pahalı bir yöntemdir ve radyonüklidi ülkemizde her bölüm tarafından kolaylıkla temin edilememektedir. Buna karşın, SPECT görüntüleme cihazları oldukça yaygın bir kullanım alanına sahiptir. 99mTc radyonüklidi nükleer tıp bölümlerindeki jeneratörlerden günlük olarak yapılan sağımlar ile elde edilmektedir.

Bu nedenle SPECT görüntüleme PET görüntülemeye kıyasla oldukça ekonomik ve ulaşılabilir bir yöntemdir. Klinik olarak, SPECT ve PET, in vivo olarak fizyolojik ve biyokimyasal fonksiyon ve patolojilerin noninvaziv moleküler görüntülemesine olanak sağlamaktadır. Bu görüntüleme çalışmaları hastaya ağrı vermemektedir ve uygulama kolaylığı sağlamaktadır. Ayrıca, hastalıklı dokuların veya herhangi bir fizyolojik anormalliklerde erken tanı olanağı sağlamaktadır ve yüksek çözünürlüğe sahiptir.

Sintigrafik görüntüleme yöntemlerinin kullanımı dünya çapında dramatik bir şekilde artmaktadır. Bu görüntüleme yöntemlerinin avantajlarını daha fazla uygulayabilmek için klinik olarak onay almış daha çok radyofarmasötik gerekmektedir. Günümüzde hâlen daha fazla radyofarmasötiğin kullanılabilirliğini artırmak için yeni ve daha iyi radyokimyasal hazırlama yöntemleri geliştirilmekte ve bununla ilgili araştırmalar yapılmaktadır.

KAYNAKÇA

Afshar-Oromieh A, Zechmann CM, Malcher A, Eder M, Eisenhut M, Linhart HG, et al. Comparison of PET imaging with a 68Ga-labelled PSMA ligand and 18F-choline-based PET/CT for the diagnosis of recurrent prostate cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2014;41(1):11- 20.

Akın A. [Ankara University Faculty of Medicine Nuclear Medicine Department of history]. *Turkish J Nucl Med* 1995;4(1):31-5.

Aşıkoğlu M. [Radiopharmaceuticals]. Gürsoy AZ, editör. *Farmasötik Teknoloji-Temel Konular ve Dozaj Şekilleri. Kontrollü Sağım Sistemleri Derneği. 1. baskı. İstanbul: Piksel Bilişim Matbaacılık; 2004. p.355-65.*

Başağaoğlu I. [History of Cerrahpasa nuclear medicine branch]. *Turkish J Nucl Med* 1994;3(4):141-4

Beenen E, De Rou Van Zuidewijn DB. Patients blue on patent blue: an adverse reaction during four sentinel node procedures. *Surg Oncol* 2005;14(4):151-4.

Bozkurt MF, Çermik TF, Sarı O, Çapa Kaya G, Sayit Bilgin E, Güngör F, et al. [Turning points in nuclear medicine historical journey in Turkey]. 27. *Ulusal Nükleer Nuclear Medicine Seminars* 2015;1(Suppl).

Demir M. [The physics of positron emission tomography]. *Toraks Derg* 2015;146-53.

Diniz SOF, Siqueira CF, Nelson DL, Martin CJ, Cardoso VN. Technetium-99m ceftizoxime kit preparation. *Braz Arch Biol Technol* 2005;48(2):89-96

Elgazzar HA. Inflammation. *The Pathophysiologic Basis of Nuclear Medicine*. 3rd ed. Berlin: Springer; 2006. p.34- 48.

Fahey FH, Goodking A, Treves ST, Grant FD. Nuclear medicine and radiation protection. *J Radiol Nurs* 2016;35(1):5-11.

Food and Drug Administration (FDA). Guidance for Industry. Compounding and Repackaging of Radiopharmaceuticals by State-Licensed Nuclear Pharmacies and Federal Facilities. Rockville, MD 20852; 2016. p.10

Gijs M, Aerts A, Impens N, Baatout S, Luxen A. Aptamers as radiopharmaceuticals for nuclear imaging and therapy. *Nucl Med Biol* 2016;43(4):253-71.

Henriksen G, Yousefi BH, Drzezga A, Wester HJ. Development and evaluation of compounds for imaging of beta-amyloid plaque by means of positron emission tomography. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2008;35 Suppl 1:75- 81.

International Atomic Energy Agency (IAEA). Clinical Applications of SPECT/CT: New Hybrid Nuclear Medicine Imaging System. IAEATECDOC-1597. Vienna: IAEA; 2008.

International Atomic Energy Agency Human Health Series. Quality assurance for PET and PET/CT systems. In: El Fakhri G, Fulton R, Gray JE, Marengo M, Zimmerman B, Dondi M, et al; eds. *Facts about the IAEA*. 1st ed. Vienna: Division of Public Information, International Atomic Energy Agency; 2009. p.27-39.

Kapucu LÖ, Akdemir ÜÖ. [Basic principles in radionuclide imaging: SPECT imaging]. *Turkiye Klinikleri J Psychiatry* 2003;4(1): 6-12.

Keidar Z, Israel O, Krausz Y. SPECT/CT in tumor imaging: technical aspects and clinical applications. *Semin Nucl Med* 2003;33(3):205- 18.

Kumar M, Broline S, Amerinia R, Thamake S, Ranganathan D, Tworowska I, et al. Comparison of sensitivity of 68Ga-DOTATATE PET/CT and 111In-octreotide SPECT in somatostatin positive neuroendocrine tumors. *J Nucl Med* 2014;55(1):559.

Lind P, Gallowitsch HJ. Nuclear medicine and oncology. *Wien Med Wochenschr* 2012; 162(19-20):405-6

Naki Sivri N, Özer Y. Radyonüklidik tedavi. *Ecza Akademi Yayınları* 2011;2(1):13- 21.

Özen E, Kargı A. [Acute and chronic inflammation]. *Temel Patoloji*. Çevikbas U, editör. 3. baskı. İstanbul: Nobel; 1992. p.25- 41

Özkan E, Soydal Ç. Teranostics in neuroendocrine tumors. *Nucl Med Semin* 2015;1:103-8

Palestro JC, Love C, Tomas MB. Infection and inflammation. In: Treves ST, ed. *Pediatric Nuclear Medicine/PET*. 3rd ed. New York: Springer; 2007. p.19-445.

Palestro CJ, Brown ML, Forstrom LA, JMcafee JG, Royal HD, Schauwecker DS, et al. Society of nuclear medicine procedure guideline for 111In-leukocyte scintigraphy for suspected infection/inflammation. *Soc Nucl Med* 2005;3(1):1-6.

Reubi JC, Schär JC, Waser B, Wenger S, Heppeler A, Schmitt JS, et al. Affinity profiles for human somatostatin receptor subtypes SST1-SST5 of somatostatin radiotracers selected for scintigraphic and radiotherapeutic use. *Eur J Nucl Med* 2000;27(3):273-82.

Rob TL, Ametamey SM. PET chemistry: an introduction. In: Khalil MM, ed. *Basic Sciences of Nuclear Medicine*. 1. baskı. Berlin: Springer; 2007. p.65-91

Saha GB, Macintyre WJ, Go RT. Cyclotrons and positron emission tomography radiopharmaceuticals for clinical imaging. *Semin Nucl Med* 1992;22(3):150-61.

Saha GB. Production of radionuclides. *Fundamentals of Nuclear Pharmacy*. 6th ed. New York: Springer; 2010. p.49-66

Schommer JC, Brown LM, Sogol EM. Career pathway evaluation program. *Pharmacist Profile Survey* 2007;3(1):12-4.

Sharp PF, Goatman KA. Cardiology. In: Fishman MC, Hoffman AR, Klausner RD, Thaler MS, eds. *Medicine*. 3rd ed. London: Springer; 2004. p.1-20.

Smith NB, Webb A. Nuclear medicine: planar scintigraphy, SPECT and PET/CT. *Introduction to Medical Imaging: Physics, Engineering and Clinical Applications*. 1st ed. Cambridge: Cambridge University Press the Edinburgh Building; 2011. p.89-139.

UK Radiopharmacy Group. Quality assurance of radiopharmaceuticals. Report of a joint working party: the UK Radiopharmacy Group and the NHS Pharmaceutical Quality Control Committee. *Nucl Med Commun* 2001;22(8): 909-16

Treves ST, Fahey FH. Dose optimization in pediatric nuclear medicine. *Pediatric Nuclear Medicine and Molecular Imaging*. 4th ed. New York: Springer; 2014. p.683-94.

Turkmen C. [Basic principles in nuclear medicine imaging methods]. Adalet I, Mudun A, Ünal SN, Turkmen C, editörler. *Nükleer Tıp*. 1. baskı. İstanbul: İstanbul Üniversitesi Yayınları; 2012. p.1-12.

Wagner HN. Nuclear medicine: what it is and what it does. In: Wagner HN Jr, Szabo Z, Buchanan JW, eds. *Principles of Nuclear Medicine*. 2nd ed. Philadelphia: WB Saunders; 1995. p.59-78.

Vallabhajosula S. Molecular imaging radiopharmaceuticals for PET and SPECT. Radiopharmaceuticals. 4. baskı. New York: Springer; 2009. p.133-49.

Yeh R, Miloushev VZ, Ichise M. Positron emission tomography (PET) and single photon emission computed tomography (SPECT) in aging. Handbook of Neuro-Oncology Neuroimaging. 2nd ed. Academic Press; 2016. p.359-70.

İnfant Mikrobiyotası Gelişimi Üzerine Doğum Şekli ve Beslenme Yönteminin Etkileri

Sevde ÇELİK¹
Mukadderat GÖKMEN²

Giriş

Son yıllarda yapılan çalışmalar, mikrobiyota kompozisyonunun bireyin uzun vadeli sağlığı ve gelişimi üzerinde derin bir etkisi olduğunu açıkça göstermektedir (Houghteling & Walker, 2015; Lynch & Pedersen, 2016). Gastrointestinal sistemdeki bağırsak mikrobiyotası infant dönemde gelişmektedir (Guittar, Shade & Litchman, 2019). Yaşamın ilk 1000 günü (hamilelikten 2 yaşına kadar) infantın iç mikrobiyotası ve bağışıklık sisteminin kurulması için oldukça önemlidir. Bu dönemde bağırsak mikrobiyotasının gelişimi, bebeğin tüm yaşamı boyunca sağlığını etkilemektedir (Agosti & ark., 2017; Selma-Royo & ark., 2019). Mikrobiyatadaki çeşitlilik ve istikrar, erken gelişim boyunca sürekli olarak artmakta ve yaşla birlikte belirli bir bileşime ulaşmaktadır (Guittar, Shade & Litchman, 2019).

Mikroorganizmalar, annelerden bebeklerine dikey olarak bulaşmaktadır (Asnicar & ark., 2017). İnfant bağırsak mikrobiyotasının gelişiminde birçok faktör rol oynamaktadır. Bu faktörlerin en önemlileri arasında doğum şekli ve bebeğin beslenme yöntemi yer almaktadır. Gebelikte probiyotik takviyesi, süresinde normal doğum, sadece anne sütüyle beslenme, anne infantı emzirmiyorsa prebiyotik ve probiyotiklerle desteklenmiş bebek formülü kullanmak ve mümkünse gebelik sırasında ve doğumdan sonra antibiyotik kullanmaktan kaçınmak bebeğin ideal sağlıklı bağırsak mikrobiyotasını oluşturmaya yardımcı olabilmektedir (Yang & ark., 2021). Ayrıca anne bağırsak mikrobiyotası ve uterus içi ortam infantın bağırsak mikrobiyotasının oluşumunu etkileyen başlıca faktörler arasındadır ve infantların maruz kaldığı dış ortam da bağırsaklarının gelişimini etkileyebilmektedir (Van Daele, Knol & Belzer, 2019). Yapılan çalışmalar infantların gelişimi ve olgunlaşmasında erken yaşamda mikroorganizmaların bağırsaklarda kolonizasyonunun önemli bir rol oynadığını göstermektedir (Tamburini & ark., 2016; Robertson & ark., 2019). İnfant dönemde mikrobiyotanın uygun şekilde kolonizasyonu ile ishaller, yetişkinlikte inflamatuvar bağırsak hastalığının, astımın, alerjilerin ve hatta son zamanlarda otoimmün hastalıkların gelişiminin önlenebileceği ileri sürülmüştür (Gülden, Wong, & Wen, 2015; Johnson & Ownby, 2017). Bağırsak mikrobiyotası kompozisyonunun değişimi ile genin bozulması disbiyoz olarak tanımlanmaktadır ve bu durum fizyolojik bozuklukları tetiklemektedir (Durmaz, 2019). İnfant dönemde mikrobiyotanın uygun olmayan şekilde kolonizasyonu, bağırsaktaki bakteri topluluklarının yaşam boyunca devam eden değiştirilmiş bir bileşimi olan disbiyozla sonuçlanabilmektedir (Walker, 2017). Örneğin doğum şekli, doğumdan sonra birkaç yıl devam eden mikrobiyota değişikliklerine neden olabilmektedir (Salminen & ark., 2004) ve sezaryen ile doğan bebeklerde, dengesiz bir mikrobiyotayla ilişkili astım (Thavagnanam & ark., 2008), alerji (Bager, Wohlfahrt & Westergaard, 2008), tip I diyabet (Cardwell, Carson & Patterson, 2005) ve obezite (Pei & ark., 2014) riski artmaktadır.

¹ Yüksek Lisans, Balıkesir Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Gıda Hijyeni ve Teknolojisi Anabilim Dalı

² Doç. Dr., Balıkesir Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Gıda Hijyeni ve Teknolojisi Anabilim Dalı

Doğum sırasında yenidoğanlar, annenin doğum kanalı ve bağırsaklarından ve çevreden gelenler de dahil olmak üzere çok sayıda çeşitli mikroorganizmaya maruz kalırlar. Yenidoğan bağırsak mikrobiyotası tarafından kolonizasyon, dinamik ve yavaş bir süreçtir. Enterobakteriler, Laktobasiller ve diğer fakültatif anaeroblar önce bağırsaklarda kolonize olurlar. Bifidobakteriler ve *Bacteroidetes* gibi zorunlu anaeroblar ise doğumdan sonraki bir hafta içinde kolonize olurlar. Doğumdan sonraki bir yıl içinde Bifidobakteriler baskındır, ancak mikrobiyotanın gelişimi sabit değildir (Yang & ark., 2021).

İnsan vücudundaki bakteri zenginliğine rağmen, sağlıklı kadınlardan hijyenik olarak toplanan anne sütünde laktik asit bakterilerinin ilk kez tanımlanmasına kadar geçen sürede anne sütünün bakteri içermediği düşünülmekteydi (Martín & ark., 2003). Bu keşfin ardından insan sütünde canlı kommensal, mutualistik veya potansiyel olarak probiyotik bakterilerin varlığı tanımlanmıştır (Fernández & ark., 2013). Anne sütünde 200'den fazla farklı tür (elli farklı cinse ait) tanımlanmıştır (Hunt & ark., 2011). Bu türler bireysel farklılıklara ve kullanılan analiz yöntemlerine göre değişiklik gösterebilmektedir (Martín & ark., 2009a). Bu iyi bakteriler, bebeğin bağışıklık sisteminin gelişmesinde ve olgunlaşmasında önemli bir rol oynamaktadır. Anne sütünden *E. coli*, *Enterobacteriaceae*, *Staphylococcus* spp., *Bacteroides* spp., *Bifidobacterium* spp., *Enterococcus* spp. ve *Lactobacillus* spp. gibi bazı bakteriler elde edilmiştir (Liu & ark., 2019). Ayrıca anne sütü mikrobiyotası üzerinde etkili önemli bir diğer faktör ise intrapartum antibiyotik kullanımıdır. Normal doğum veya sezaryen doğum fark etmeksizin intrapartum antibiyotik kullanımının her iki koşulda da anne sütü mikrobiyotasını olumsuz etkilediği bildirilmiştir (Hermansson & ark., 2019).

Bir bileşiğin prebiyotik olarak değerlendirilebilmesi için taşınması gereken 3 ana kriter vardır: (i) mide asiditesine, memeli enzimlerine ve mide emilimine dirençli olmalı, (ii) bağırsaklarda mikrobiyota tarafından fermente edilmeli; (iii) bağırsak bakterilerinin gelişmesi ve/veya aktivitesi üzerinde yararlı bir etkiye sahip olmalı ve dolaylı olarak konağın sağlığını iyileştirmelidir. Prebiyotik tanımına göre anne sütündeki oligosakkaritler en önemli prebiyotiklerden biri olarak kabul edilmelidir (Gibson & ark., 2010).

Anne sütü ve bileşenleri

Anne sütü, gerekli tüm besin öğelerini içermesi nedeniyle bebeklerin beslenmesinde iyi bir besin kaynağı olarak kabul edilmektedir (Lyons & ark., 2020). Anne sütünün bileşimi, makro besinler (karbonhidrat, protein ve yağ), mikro besinler (kalsiyum, tiamin, çinko vb.), hormonlar, insülin benzeri büyüme faktörü-1 ve sitokinlerden oluşan karmaşık ve dinamik bir yapıya sahiptir (Engfer & ark., 2000). Dünya Sağlık Örgütü'ne göre, anne sütü, bebeğin yaşamının ilk aylarında ihtiyaç duyduğu tüm enerji ve besin maddelerini sağlamakta ve ilk yılın ikinci yarısında çocuğun beslenme ihtiyacının yarısını veya daha fazlasını, yaşamın ikinci yılında ise üçte birini karşılamaya devam etmektedir. Çocuklar 6 aylıktan itibaren güvenli ve yeterli tamamlayıcı gıdalarla beslenmeye başlanmalı ve iki yaşına kadar ve sonrasında da emzirilmeye devam edilmelidir (WHO, 2023). Anne sütünde en çok bulunan üçüncü katı bileşeni olan oligosakkaritleri, üst ince bağırsakta sindirime dirençlidir ve bunların çoğu kalın bağırsağa ulaşmaktadır (Engfer & ark., 2000). Bundan dolayı aynı zamanda anne sütü, bebekler için doğal bir prebiyotik kaynağıdır (Kordy & ark., 2020).

Doğumdan sonraki ortalama ilk 5 gün içinde salgılanan süte “kolostrum”, 6-15. günler arasında salgılanan süte “geçiş sütü”, 15. günden bebek süttten kesilene değin salgılanan ise süte “olgun süt” denilmektedir (Topal, Çınar & Altınkaynak, 2016). Doğumdan sonraki ilk günlerde salgılanan kolostrum, daha kıvamlı, protein içeriği yüksek, yağ miktarı düşük, sodyum, potasyum, magnezyum, kalsiyum gibi mineraller ve bebekleri enfeksiyondan koruyacak hücre ve antikolar yönünden zengin bir süttür. Aynı zamanda immünoglobülinler ile bebeklerin gastrointestinal sistemlerinde mukozal bir tabaka oluşturmakta ve böylece yenidoğanları dış

ortamdan gelebilecek patojen mikroorganizmalara karşı korumaktadır (Samur, 2012). Anne sütünün bebeğin beslenmesindeki öneminden dolayı yeterli kolostrumu alması için emzirmeye erken başlanması şiddetle tavsiye edilmektedir (Layuk, Sinrang & Asad, 2021). Büyüyen bebeğin değişen ihtiyaçlarını desteklemek için kolostrum yerini, zengin bir besin kaynağı olan geçiş sütüne bırakmaktadır (Lyons & ark., 2020). Doğumdan birkaç hafta sonra olgunlaşmış anne sütü olarak tanımladığımız, temel besinleri ve hormonlar, büyüme faktörleri ve enzimler gibi çok sayıda biyoaktif bileşeni içeren süt salgılanmaya devam eder (Sundekilde & ark., 2016; Lyons & ark., 2020). Laktasyonun ilk yılında olgun sütün bileşimi, yüksek karbonhidrat ve lipid yüzdesi ve düşük antikor konsantrasyonları da dahil olmak üzere düşük protein yüzdesi ile kolostrumdan önemli oranda farklıdır (Goonatilleke & ark., 2019). Olgun sütün bileşimi anneden anneye, günden güne, gün boyunca, emme ve emzirme süresince değişebildiği gibi emziren kadının beslenme özellikleri ile kişisel metabolik faktörlerine bağlı olarak da değişebilmektedir (TÜBER, 2015).

Anne sütü, biyoyararlılığı yüksek makrobesinler ve mikrobeseinleri sağlasa da beslenmeden çok daha fazlasını sağlamaktadır. Gerçekten de anne sütü aynı zamanda immünoglobulinler, peptidler, hormonlar, lökositler mikroorganizmalar, kompleks karbonhidratlar, süt yağı globül zarlari ve hücre içi vezikülleri ayrıca potansiyel olarak önemli proteinler, peptitler, karmaşık lipid ve glikan yapıları gibi bebek büyümesini ve gelişimini bireysel ve koordineli bir şekilde destekleyen, koruyan ve yönlendiren diğer biyolojik olarak aktif bileşenleri de sağlamaktadır. Anne sütü ayrıca bebeğin gastrointestinal sistemini kolonize ederek, faydalı metabolitler üreterek ve bebeğe endemik mikrobiyal koşullar hakkında önemli bilgiler ileterek bebek sağlığına katkıda bulunabilecek mikroorganizmaları içermektedir (Smilowitz & ark., 2022). Anne sütünün içeriğinde bulunan türler arasında baskın bulunanların *Streptococcus*, *Staphylococcus*, *Lactobacillus*, *Bifidobacterium*, *Enterococcus* ve *Propionibacterium* türleri olduğu belirtilmiştir. Anne sütü mikrobiyotasında mevcut olan ve bağırsak kaynaklı zorunlu anerob mikroorganizmalar arasında olan *Blautia*, *Clostridium*, *Collinsella* ve *Veillonella* türlerinin yanında kısa zincirli yağ asiti üretebilen *Coprococcus*, *Faecalibacterium* ve *Roseburia* türlerinin de anne sütü içeriğinde bulunduğu bildirilmiştir (Jost & ark., 2015; McGuire & McGuire, 2017).

Anne sütü oligosakkaritleri

Mikroorganizmaların ve bunların sağlık için öneminin keşfi ve aynı zamanda süt karbonhidratlarının bu mikroorganizmaların büyümesinde önemli bir rol oynadığının gözlemlenmesi infantların hayatta kalması için büyük bir buluş olmuştur (Weirich & Hoffmann, 2005). Anne sütü oligosakkaritleri, kolostrum için 20-25 g/L ve olgun anne sütü için 5-15 g/L arasında değişmektedir (Bode, 2012) ve ayrıca insan enzimleri tarafından sindirilmeye direnen ve yararlı bakterilerin gelişmesini destekleyen biyoaktif prebiyotikler olarak kabul edilmişlerdir (Bode, 2012; Gibson & ark., 2017). Anne sütünde bulunan oligosakkaritlerin kalın bağırsakta bifidobakteriler tarafından fermente edilmesiyle asetik asit, bütirik ve propiyonik asit ortaya çıkmaktadır. Asetik asit, hem ortam pH'sını düşürmekte hem de patojen bakteriler üzerinde bakteriyostatik etki göstermektedir. Bütirik asit, kolonositler için önemli bir enerji kaynağıdır (Koh & ark., 2016).

Anne sütü oligosakkaritleri neonatal dönemin en önemli patojenlerinden biri olan *Streptococcus B*'ye karşı bir antibakteriyel rolü vardır. Anne sütü oligosakkaritleri, bu bakterilerin gelişmesini değiştirmek için bir substrat görevi görebilmektedir (Lin & ark., 2017). Anne sütü oligosakkaritleri, bağırsak mikrobiyotasının bileşimini etkilemesinin yanı sıra, konakçı bağırsak epitel hücre tepkilerini de doğrudan düzenlemektedir. Diğer yandan, hücre büyümesini azaltmakta ve bebeklerde bağırsak hücrelerinde farklılaşma ve apoptozu uyarır (Kuntz, Kunz & Rudloff, 2009). Anne sütü oligosakkaritleri patojen mikroorganizmaların

(bakteriler, virüsler ve parazitler) bağırsak epitel hücrelerine tutunmasını engelleyici tuzak reseptörleri olarak görev yapmaktadırlar (Ruiz-Palacios & ark., 2003).

Anne sütünün infantın sağlığı üzerine etkileri

Anne sütünün besleyici özelliğinin yanı sıra içerdiği immün faktörler sayesinde yenidoğanlara doğal bir bağışıklık da kazandırmaktadır. Aynı zamanda bu doğal bağışıklık sistemi viral, bakteriyel veya protozoal ajanların neden olduğu birçok solunum ve sindirim sistemi hastalıklarına karşı da koruyucu özellikler taşımaktadır (Curran & Barness, 2000). İnfantların anne sütü ile beslenmemesi durumunda ölüm riskinin önemli ölçüde artabileceği ileri sürülmektedir. Bebek formülüyle beslenen bebeklerde, anne sütüyle beslenen bebeklere göre ölüm oranının 7 kat daha fazla olduğu rapor edilmiştir (Nützenadel, 2010). Mevcut kanıtlar, emzirmenin mortalitenin azalması ve akut hastalıkların (ishal, üst solunum yolu enfeksiyonu ve orta kulak iltihabı, vb.) önlenmesi gibi sağlık yararlarını desteklemektedir (Victora & ark., 2016). Emzirilen bebeklerin dinamik bir bağırsak mikrobiyotasına sahip olduğu ve astım, diyabet ve obezite gibi bazı hastalıkların görülme sıklığının azaldığı bildirilmiştir (Temples, 2019).

Emzirme bebeklerde ayrıca septisemi, gastroenterit, bakteriyel ishalleri patojenler, idrar yolu enfeksiyonları, rotavirüs enfeksiyonları, nekrotizan enterokolit, alerji, kolik/ağlama ve bebeklerde obezite gelişimini önleyebilmektedir (Kordy & ark., 2020). Birçok çalışma emzirmeyi alerji, egzama, atopik dermatit ve astım gelişme riskinde azalma ile ilişkilendirmiştir (Oddy, 2017). Daha da önemlisi, anne sütü antikorları, alerji gelişiminin azalmasıyla ilişkilendirilmiştir. Çalışmalar, salgısal IgA'nın kommensal mikroorganizmalara karşı bağışıklık tepkisini önlemedeki rolüne benzer şekilde, anne sütü antikorlarının muhtemelen alerjenleri yakalayıp mukozanın epitel bariyerinin ötesine yayılmasını önlediğini ve böylece alerjene karşı bir bağışıklık tepkisini sınırladığını göstermektedir (Dzidic & ve ark., 2017). Yapılan bir çalışma IgA'nın inek sütünden elde edilen bir peynir altı suyu proteini olan β -laktoglobulinin, Caco-2 epitel hücrelerine geçişini önleyebildiğini ve anne sütündeki bu antikorların düşük seviyelerinin bebeklerde inek sütü alerjisinin gelişme olasılığının artmasıyla ilişkili olduğunu göstermiştir (Järvinen & ark., 2014).

Prematüre bebekler ve sezaryen ile doğanlar gibi disbiyozlu yenidoğanlarda ise emzirme iyi bağırsak mikrobiyalini artırabilmektedir (Layuk, Sinrang & Asad, 2021). Anne sütü içerdiği oligosakkaritlerle bebeği enfeksiyon ve inflamasyona karşı koruma, bağırsak mikrobiyotasının modifikasyonu, immünomodülasyon ve prematüre nekrotizan enterokolitin önlenmesi dahil olmak üzere birçok sağlık yararı vardır (Cheng ve Yeung, 2021). Yapılan bazı çalışmalar sadece anne sütü ile beslenen prematüre infantların, formül mama ile beslenen infantlara göre 6 ila 10 kat daha az nekrotizan enterokolite yakalandıklarını göstermiştir (Lucas & Cole, 1990; Sullivan & ark., 2010; Quigley, Embleton & McGuire, 2019). Bu neden anne sütü oligosakkaritlerinin daha düşük bir nekrotizan enterokolit insidansına katkıda bulunduğu düşünülmektedir (Jantscher-Krenn & ark., 2012).

Bağırsak mikrobiyotası, yapısı ve bileşenleri

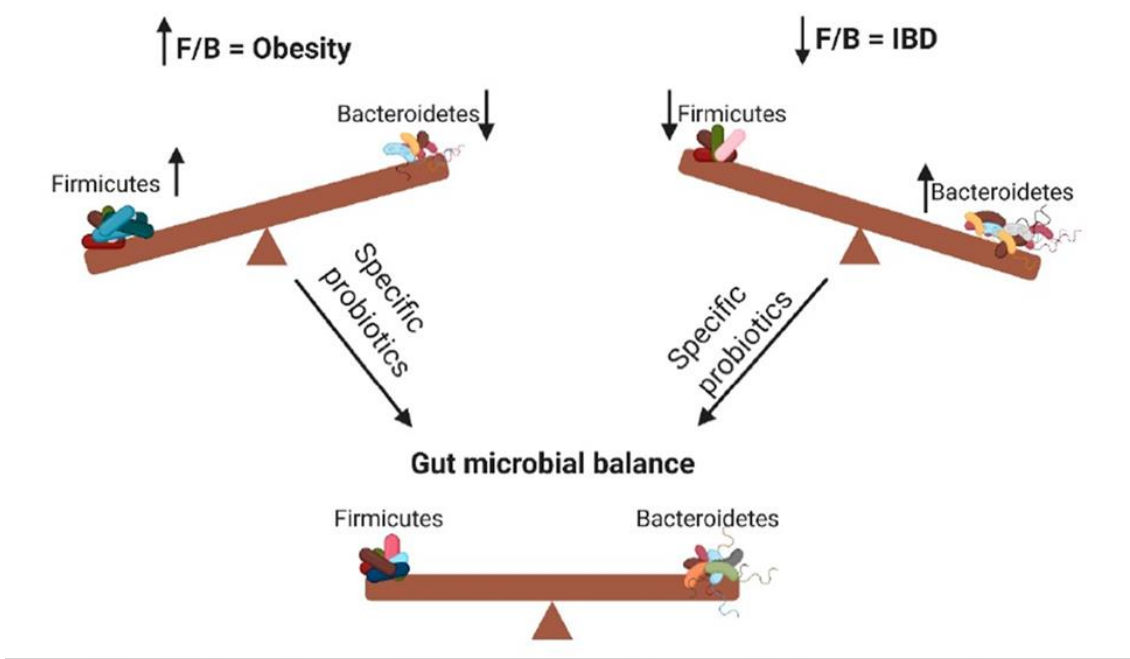
Mikrobiyom, belirli bir ortamdaki mikroorganizmaların kolektif genomlarını ifade ederken, mikrobiyota ise insan ve hayvanların farklı anatomik bölgelerindeki canlı mikroorganizma (bakteri, virüs, arkeler ve mantarlar dahil olmak üzere) topluluğunun kendisine verilen addıdır (Filyk & Osborne, 2016, Valdes & ark., 2018). Bağırsak mikrobiyotası ise insanların gastrointestinal sistemindeki mikroorganizmaları ifade etmektedir. Bu dinamik topluluğun çoğunluğu prokaryotik türleri (bakterileri ve özel organelleri olmayan diğer tek hücreli mikroorganizmaları içerir) ve daha azı ise mantarları, parazitleri ve arkeleri kapsamaktadır. Virüsler de bu ortamın bileşenleri arasındadır (Ursell & ark., 2012). Yetişkin

bir insanın vücudunda yüz trilyon bakteri, yaklaşık 4 milyon farklı bakteri geni bulunduğu ve bunların %95'inden fazlasının kalın bağırsaklarda kolonize olduğu bildirilmiştir (Qin & ark., 2010).

İnsanların bağırsaklarındaki bakteri popülasyonu ile vücudun genel işleyişi arasındaki simbiyotik ilişkinin anlaşılması için bu alanda yapılan araştırmalar hem hızlanmış hem de önemli ölçüde derinleşmiş ve genişlemiştir (Gilbert & ark., 2018). Sağlıklı bir bireyin bağırsak mikrobiyomu binlerce metabolit üreten 3 milyondan fazla geni kodlarken, insan genomu yaklaşık 23,000 genden oluşmakta ve bu da mikrobiyomun insan sağlığı üzerindeki potansiyel etkisinin ne kadar önemli olduğunu ortaya koymaktadır (Qin & ark., 2010, Valdes & ark. 2018). Bağırsak mikrobiyotası, doğuştan gelen bağışıklıktan iştah ve enerji metabolizmasına kadar insan sağlığının birçok alanını etkilemektedir (Valdes & ark., 2018).

Bakteriler şubelere, sınıflara, takımlara, familyalara, cinslere ve türlere göre sınıflandırılmaktadır. Bağırsakta sadece birkaç şube temsil edilmektedir ve 160'tan fazla tür oluşturmaktadır (Laterza & ark., 2016). Baskın bağırsak mikrobiyal florasında *Firmicutes*, *Bacteroidetes*, *Actinobacteria*, *Proteobacteria*, *Fusobacteria* ve *Verrucomicrobia* şubelerine ait türler bulunmaktadır. Ancak *Firmicutes* ve *Bacteroidetes* şubeleri içinde yer alan bakteriler bağırsak mikrobiyotasının %90'ını temsil etmektedir (Arumugam & ark., 2011). Bağırsak mikrobiyotasında *Firmicutes* ve *Bacteroidetes* bakteri şubelerinin baskın olarak mevcut olması bireyin sağlıklı olduğunun bir göstergesi olarak ifade edilmektedir (Shreiner, Kao & Young, 2015). *Firmicutes* içinde, *Lactobacillus*, *Bacillus*, *Clostridium*, *Enterococcus* ve *Ruminococcus* başta olmak üzere 200'den fazla farklı tür bulunmaktadır. *Clostridium* cinsi, *Firmicutes* şubesinin %95'ini temsil etmektedir. *Bacteroidetes* şubesi, *Bacteroides* ve *Prevotella* gibi baskın cinslerden oluşmaktadır. Her birey için farklı olması sebebiyle tek bir optimum bağırsak mikrobiyota bileşimi yoktur (Rinninella & ark., 2019). Geleneksel olarak, *Firmicutes/Bacteroidetes* oranı, hastalık durumlarına yakınlıkla ilişkilendirilmiştir (Ley & ark., 2006). Bu iki şube arasındaki oran (*Firmicutes/Bacteroidetes* oranı) homeostazın sürdürülmesi ile ilişkilendirilmiştir ve bu orandaki değişiklikler çeşitli patolojilere yol açabilmektedir. Örneğin spesifik *Firmicutes* veya *Bacteroidetes* türlerinin miktarındaki artış, sırasıyla obeziteye ve bağırsak iltihabına yol açabilmektedir (Shen & ark., 2018; Abenavoli & ark., 2019) (Şekil 1'deki gibi).

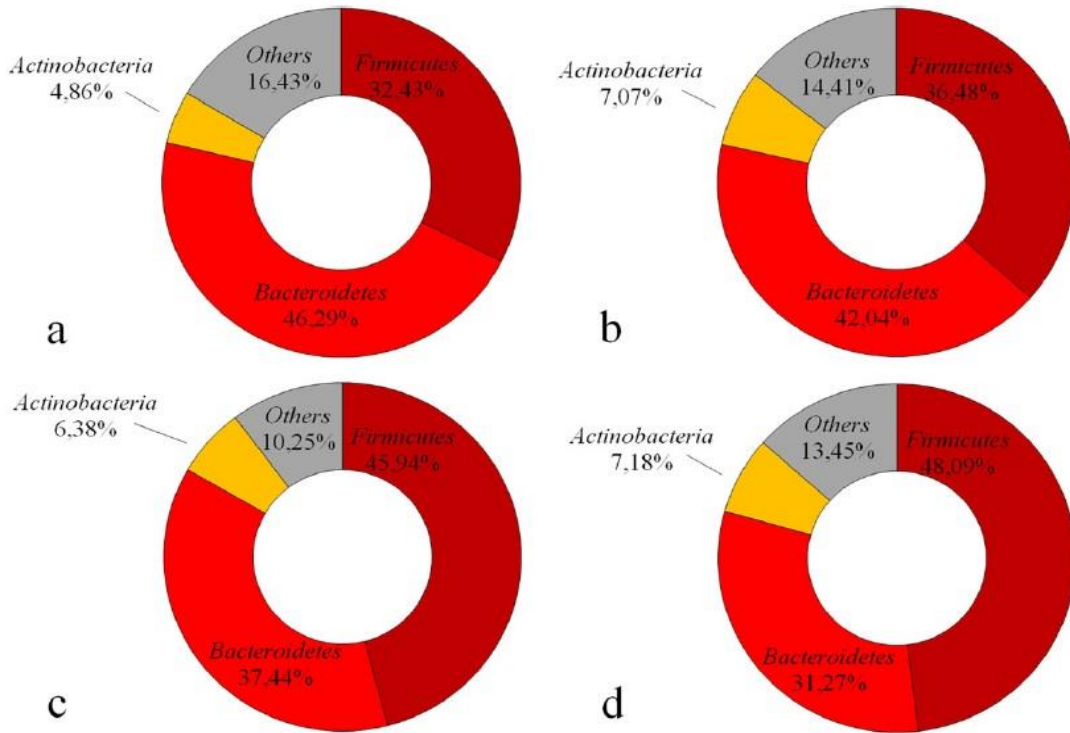
Ley ve ark. (2006) obez deneklerdeki mikrobiyotanın yüksek oranda *Firmicutes* ve azalmış *Bacteroides* popülasyonu gösterdiğini rapor etmişlerdir. Armougom ve ark. (2009), 20 normal vücut ağırlığına sahip bireyle karşılaştırıldığında 20 obez hastada *Bacteroidetes* topluluğunda azalma olduğunu doğrulamışlardır ($p < 0.01$). Ferrer ve ark. (2013) zayıf ve obez adölesanların bağırsak mikrobiyotalarını inceledikleri çalışmalarında, obez adölesanların bağırsaklarındaki toplam mikrobiyotada *Firmicutes* şubesinin (%94.6) *Bacteroidetes*'e (%3.2) kıyasla baskın olduğunu tespit etmişlerdir. Koliada ve ark. (2017) yetişkin bir Ukrayna popülasyonu ile yaptıkları çalışmada *Firmicutes/Bacteroidetes* oranının, BKİ ile önemli ölçüde ilişkili olduğunu ve bu ilişkinin yaş, cinsiyet, sigara içme ve fiziksel aktivite gibi karıştırıcı değişkenler için düzeltme yapıldıktan sonra da anlamlı olmaya devam ettiğini rapor etmişlerdir (Şekil 2).



Şekil 1: Firmicutes/Bacteroidetes (F/B) oranındaki değişiklikler (Stojanov, Berlec & Štrukelj, 2020)

Orandaki değişiklikler obeziteye veya inflamatuvar barsak hastalığına neden olabilmektedir. Spesifik probiyotikler, F/B oranını etkileyerek bağırsak mikrobiyal dengesini eski haline getirebilmektedir.

(↑: Artış anlamına gelmekte, ↓: Azalış anlamına gelmekte)



Şekil 2: Farklı BKİ kategorilerinde başlıca mikrobiyal şubelerin göreceli bolluğu (Koliada & ark., 2017).

(a: BKİ < 18.5, b: BKİ = 18.5-24.9, c: BKİ = 25-29.9, d: BKİ ≥ 30)

Bununla birlikte farklı sonuçların bildirildiği çalışmalar da mevcuttur. Turnbaugh ve ark. (2008) zayıf ve obez ikizlerle yaptıkları çalışmada, 16S rRNA gen dizilimi ile zayıf bireylere karşı obez bireylerde daha düşük oranda *Bacteroidetes* ve daha fazla *Actinobacteria* olduğunu tespit etmişlerdir, ancak 31 tek yumurta ikizi çiftinde ve 23 çift yumurta ikizi çiftinde *Firmicutes*'te anlamlı bir fark olmadığını rapor etmişlerdir. Duncan ve ark. (2008) vücut ağırlığı kaybının, insan bağırsağında bulunan *Bacteroides* türlerinin nispi oranlarını veya mevcut *Firmicutes* yüzdesini değiştirmedeğini bulmuşlardır. Schwartz ve ark. (2010) yaptıkları çalışmada kilolu gönüllülerde *Bacteroides* cinsinin miktarının, zayıf ve obez gönüllülerden daha fazla olduğunu ve *Firmicutes/Bacteroidetes* oranının aşırı kilolu ve obez deneklerde *Bacteroidetes* lehine değiştiğini bildirmişlerdir. Başka çalışmalarda obez ve normal vücut ağırlığına sahip yetişkinler (Andoh & ark., 2016) veya obez ve normal vücut ağırlığına sahip çocuklar (Payne & ark., 2011) arasında *Firmicutes/Bacteroidetes* oranları arasında anlamlı bir fark bulunamamıştır. Yapılan bazı çalışmalarda *Firmicutes* ve *Bacteroidetes* içeriğinin ve oranlarının, genel olarak zayıf insan mikrobiyotasını obez insan mikrobiyotasından ayıran tutarlı bir özellik olmadığı belirtilmiştir (Angelakis & ark., 2012; Walters, Xu & Knight, 2014).

İrritabl bağırsak sendromu (İBS) hastalarında normal mikrobiyotanın bileşimindeki değişiklik ve bozulmuş kolon fermentasyonu, İBS hastalarında bildirilen *Firmicutes/Bacteroidetes* oranındaki 2 katlık bir artışla İBS semptomlarının gelişmesinde önemli bir rol oynayabilmektedir (Ponnusamy & ark., 2011). Atopik egzama hastalarının bağırsak mikrobiyotasının karakterizasyonu ile ilgili yapılan bir çalışmada, hasta olan 1 aylık bebeklerin olmayan bebeklere kıyasla özellikle *Bacteroidetes* şubesiyle ilgili olarak önemli ölçüde daha düşük bakteri çeşitliliğine sahip olduklarını göstermiştir (Abrahamsson & ark., 2012). Yapılan birçok çalışma, bağırsak mikrobiyota disbiozu ile kardiyovasküler hastalıklar (Tang & ark., 2019), obezite (Ley & ark., 2005), diyabet (Pascale & ark., 2019), kanser (Raza & ark., 2019) gibi çok sayıda bulaşıcı olmayan hastalık; iritabl bağırsak sendromu (Bhattarai, Muniz Pedrego & Kashyap, 2017) gibi gastrointestinal hastalıklar ve nörolojik bozukluklar (Finegold & ark., 2002; Finegold, 2011; Collins, Surette & Bercik, 2012) arasındaki yakın ilişkiyi göstermiştir.

Ayrıca, "bağırsak-beyin eksenini" olarak iyi bilinen bağırsak mikrobiyotası ile beyin arasındaki karşılıklı etkileşimler, iki yönlü nöroendokrin sinyalleme ve bağışıklık aktivasyonları yoluyla (Mayer, Tillisch & Gupta, 2015) Parkinson hastalığı (Hill-Burns & ark., 2017) ve otizm spektrum bozuklukları (Li & ark., 2017) gibi çeşitli nörolojik bozukluklarda önemli bir rol oynadığı bildirilmiştir.

Mikrobiyal çeşitlilik alfa ve beta çeşitliliği olmak üzere iki parametreye göre değerlendirilmektedir. Alfa çeşitliliği, tek bir örnek içindeki varyasyonu ifade ederken, beta çeşitliliği, örnekler arasındaki varyasyonu ifade etmektedir (Kuczynski & ark., 2011). Bağırsak mikrobiyota bileşimindeki değişikliklerin belirli bir hastalığın nedeni mi yoksa sonucu mu olduğu tam olarak bilinmemekle birlikte, bağırsak mikrobiyotasının zenginliği ve çeşitliliği ile sağlık arasındaki ilişki gösterilmiştir (Rinninella & ark., 2019).

İnfant dönem bağırsak mikrobiyotası

Bebeklerin bağırsak mikrobiyotasının oluşumu, gelişimi ve olgunluğu anne ile bebek arasındaki alışverişe bağlı olmaktadır (Yang & ark., 2021). Gebelik sırasında, annenin eşsiz mikrobiyotası fetüsün gelişimini bir dereceye kadar doğrudan etkilemektedir (Tanabe & ark., 2019). Yine bu dönemde kadın bedeni çeşitli dönüşümlerden geçmektedir. Mikroorganizmaları bebeğe aktarmak ve bağırsak mikrobiyotasının oluşmasına yardımcı olmak için annenin bağırsak ortamı da değişmektedir (Dunn & ark., 2017).

Gebeliğe uyum sağlamak için kadın bedeni, fetus için daha iyi bir yaşam ortamı sağlamak üzere bağışıklık fonksiyonunu ve metabolizmasını düzenlemektedir (Gohir & ark., 2015). Koren ve ark. (2012), farklı gebelik dönemlerindeki 91 sağlıklı gebe kadından alınan dışkı örneklerinde yaptıkları pirosekans analizinde, bu kadınların bağırsak mikrobiyotasının gebeliğin erken ve geç döneminde önemli ölçüde farklılık gösterdiğini tespit etmişlerdir. İlk trimesterde *Enterobacter* ve *Streptococcus* oranının azaldığını, ancak *Enterococcus* oranının arttığını bildirmişlerdir. Bu değişikliğin annenin bebeğe uygun mikroorganizmaları sağlamaya çalışmasından kaynaklanabileceği şeklinde açıklamaktadırlar. Jiménez ve ark. (2005) 20 sağlıklı yenidoğanın bağırsaklarından *Enterococcus*, *Staphylococcus*, *Streptococcus* ve *Propionibacteria* izole etmişlerdir.

Bebek bağırsak mikrobiyotasının ilk oluşumu, esas olarak mikroorganizmaların anneden dikey olarak bulaşması yoluyla gerçekleşmektedir (Yassour & ark., 2018). Mikrobiyota analizleri için kullanılan yeni nesil dizileme yöntemleri ile tanımlanması sonrasında geçmişte steril olduğu düşünülen, amniyon sıvısı ve anne sütü gibi birçok vücut sıvısında başta bakteriler olmak üzere mikrobiyota elemanları saptanmıştır (Urushiyama & ark., 2016; Fitzstevens & ark., 2017). Kolonizasyonun uterusu meydana gelip gelmediği hala tartışmalı bir durum olsa da bebekler amniyotik sıvıda bulunan annenin mikrobiyotasının bileşenlerine açıkça maruz kalabilmektedir (Aagaard & ark., 2014; Gomez de Agüero & ark., 2016). Son yıllarda yapılan bazı çalışmalar, bebek bağırsak mikrobiyotasının amniyotik sıvıdan kaynaklanabileceğini göstermiştir (Stinson & ark., 2019). Ardisson ve ark. (2014) tarafından, 52 yenidoğanın mekonyumunda bulunan mikroorganizmaları, annenin amniyon sıvısı, kolostrum sütü, vajinal ve oral mikrobiyota kompozisyonu ile karşılaştırılmıştır. *Lactobacillus*, *Staphylococcus*, *Enterococcus* ve *Enterobacter* mikroorganizmaları tespit edilmiştir. Karşılaştırma sonucunda mekonyum mikroorganizmalarının, uterusun amniyotik sıvısının mikrobiyal florasına benzer olduğunu ancak oral ve vajinal mikrobiyal flora daha az benzediği rapor edilmiştir. Bu çalışma, mekonyumdan gelen mikrobiyotanın uterusu kaynaklandığını ve fetusun uterusu amniyotik sıvıyı yutarak mikroflorayı aktardığı sonucuna varılmıştır. Fetus sürekli olarak amniyotik sıvıyı yutmak suretiyle amniyotik sıvıdaki mikroorganizmaları bağırsağa almakta, bu da amniyotik sıvının, bebek bağırsak mikrobiyotası için önemini ortaya koymaktadır (Gilbert, Bosch & Ledon-Rettig, 2015). He & ark., (2020) 39 anne-bebek çifti üzerinde çalışma yapmışlar, bebek mekonyum örneğini ve amniyotik sıvıyı, annelerden alınan dışkıyı, vajinal sıvıyı ve tükürüğü analiz etmişlerdir ve mekonyumdaki mikroorganizmaların birden fazla kaynaktan geldiğini, ancak esas kaynağın amniyotik sıvı mikrobiyotası olduğunu rapor etmişlerdir.

Annenin vajina ve bağırsağından bebeğe mikrobiyota bulaşmasının yanı sıra, annenin deri gibi diğer vücut kısımlarında da mikroorganizmalar bulunmaktadır. Bu mikroorganizmalar (*Streptococcus* ve *Staphylococcus* gibi), yenidoğanların bağırsaklarının tipik üyeleridir. Fakat doğumdan 1 hafta sonra bebeğin kendine özgü bazı bağırsak mikrobiyotaları kolonize olmaya ve baskın hale gelmeye başlar. Her şeye rağmen, bağırsak mikrobiyotasının oluşumunu etkileyen bakterilerin annenin vajinasından mı, ağzından mı yoksa derisinden mi kaynaklandığı sorusu cevapsız kalmaktadır. Bu mekanizma tam olarak incelenmemiştir. Bununla birlikte, annelerden elde edilen mikrobiyal suşların, diğer kaynaklardan elde edilen bakterilere kıyasla bebek bağırsaklarına uyum sağlama ve burada kalma olasılığının daha yüksek olduğuna dair kanıtlar vardır (Ferretti & ark., 2018). Pannaraj ve ark. (2017) anne-bebek çiftlerindeki bakteri topluluklarını karakterize ettikleri çalışmada, anne sütünden ve annenin meme derisinden gelen bakterilerin infantların bağırsaklarına geçtiğini rapor etmişlerdir.

İnfant dönem bağırsak mikrobiyotasını etkileyen etmenler

İlk 1000 gün üzerine etkili faktörlerin değerlendirildiği en geniş çalışma The Environmental Determinants of Diabetes in the Young (Gençlerde Diyabetin Çevresel Belirleyicileri) çalışmasıdır. Amerika Birleşik Devletleri, Almanya ve Finlandiya’da 1000’e yakın bebeğin, ilk 3 yıl mikrobiyota kompozisyonu üzerine etkili faktörlerin değerlendirildiği çalışmada, annenin gebelik öncesi beden kütle indeksi (BKİ), gebelik dönemindeki sağlık durumu, kullandığı ilaçlar, doğum şekli, emzirme, bebeğin ortak yaşam alanı ile ilişkili faktörlerin ve bebeğin diğer beslenme ile ilişkili faktörlerinin mikrobiyota kompozisyonunda geçici ya da kalıcı değişikliklere neden olduğu gösterilmiştir. Yine bu çalışmada yaşamın ilk 3 yılında bebeğin intestinal mikrobiyotası üzerine etkili faktörler arasında en belirleyici etkiyi anne sütü ile beslenmenin oluşturduğu gösterilmiştir (Stewart & ark., 2018).

Kanada’da yürütülen bir çalışmada (Azad & ark., 2016), 393 emziren anne ve bebeği uzun süreli olarak takip edilmiş, anne ile ilişkili faktörler (BKİ, yaş, etnik farklılık, diyet), emzirme ile ilişkili faktörler (tek başına anne sütü, anne sütü toplama zamanı ve şekli), doğum şekli, antibiyotik kullanımı, evde kardeş varlığı, bebeğin cinsiyeti ve doğum ağırlığı değerlendirilmiştir. Yapılan bu çalışmada anne sütü mikrobiyotasında en etkili faktörlerin annenin beden kütle indeksi, doğum şekli ve tek başına anne sütü ile beslenmenin belirleyici olduğu gösterilmiştir. Jiménez ve ark. (2008) gebe fareleri, *Enterococcus faecium* marker geni içeren sütle beslemişler ve fare yavrularının dışkısında da aynı marker genine sahip *E. Faecium* tespit etmişlerdir. Bu sonuç da annelerin gastrointestinal sistemlerinden yavrularına mikroorganizma bulaştırabileceğini göstermektedir. Grönlund ve ark. (2011) tarafından 80 anne ve bebek üzerinde yapılan bir çalışmada, annelerin gebelik esnasında bağırsaklarındaki Bifidobakteri türleri ile infantların (3-12 ay) bağırsaklarındaki Bifidobakteri türleri arasında anlamlı bir ilişki olduğunu bildirmişlerdir. Gebelik sırasında annede bulunan *Bifidobacterium bifidum* ile infant bağırsak Bifidobakterilerinin kolonizasyonunun en yüksek korelasyona sahip olduğu tespit edilmiştir. Yine aynı çalışmada *Lactobacillus+Bifidobacterium* probiyotik müdahalesi ile anne ve infantların bağırsak mikrobiyotasının korelasyon katsayısını değiştirmedeği, bu da anne ve infant bağırsak mikrobiyotası kolonizasyonu arasında spesifik bir korelasyon olduğunu kanıtlamaktadır.

Doğumdan sonra erken dönemde yenidoğana formül mama veya katı gıdaların verilmesi yenidoğanın bağırsak mikrobiyotasının kolonizasyonunu ve çoğalmasını bozabilmektedir (Knol & ark., 2005; Palmer & ark., 2007) ve böylece sadece anne sütüyle beslenmenin faydaları azalabilmektedir (Innis, 2007).

Maternal beden kütle indeksi

Diyet, beslenme durumu veya vücut ağırlığı, gebelik sırasında annenin bağırsak mikrobiyota kompozisyonunu ve dolayısıyla yenidoğan bağırsak mikrobiyotasının kolonizasyonunu etkileyebilmektedir (Mueller & ark., 2016). Kadınlarda BKİ değeri arttığında *Firmicutes/Bacteroidetes* oranı erkeklere kıyasla daha yükseldiği bildirilmiştir (Castaner & ark., 2018). Cabrera-Rubio ve ark. (2019) anne sütü mikrobiyota içeriğini inceledikleri ve değerlendirdikleri çalışmalarında, obez annelerin anne sütü mikrobiyota içeriğinin daha az çeşitlilik gösterdiğini rapor etmişlerdir. Collado ve ark. (2010) gebelikte annenin vücut kütlesi artışı ile bebek mikrobiyotası arasındaki ilişkiyi değerlendirmişlerdir. Bebeğin dışkı mikrobiyal bileşiminin, gebelik sırasında annenin vücut kütlesi ve vücut kütlesi artışı ile ilişkili olduğu tespit edilmiştir. Aşırı fazla kilolu annelerden doğan bebeklerin dışkılarında, doğumdan sonraki 6 ay içinde önemli ölçüde daha yüksek *Bacteroides* ve *Staphylococcus* konsantrasyonları bulunmuştur. Haddad ve ark. (2021) tarafından Michigan’da 33 anne ve bebeği ile yapılan bir çalışmada, bebeğin anne sütüne maruziyetinin annenin gebelik öncesi BKİ’si ile ters orantılı olduğu bulunmuştur. Gebelik öncesi BKİ normal aralıkta olan annelerin, gebelik öncesi obez

olan annelere göre bebeklerine 6 ve 12 aylıkken daha fazla anne sütü sağladıkları tespit etmişlerdir. Ayrıca annenin gebelik öncesi BKİ ile bebek bağırsak mikrobiyal alfa çeşitliliği arasında pozitif bir ilişki gözlemlenmiştir. Yapılan önceki çalışmalarda bunun nedeninin aşırı kilolu veya obez bir annenin bebeğini emzirmeye başlama veya emzirmeye devam etme olasılığını azaltan fiziksel, fizyolojik ve psikolojik engellerden kaynaklanabileceğini vurgulamışlardır (Garner & ark., 2014; Jevitt, Hernandez & Groër, 2007). Bu engellerden bazıları gecikmiş laktogenez, göğüslerde ödem, hormonal dengesizlikler ve vücut imajı güvensizliklerini içermektedir (Bever Babendure & ark., 2015).

Gebelik vücut ağırlığına (Collado & ark., 2008; Santacruz & ark., 2010) ve gebelikte kilo alımına (Aatsinki ve ark. 2018) bağlı olarak mikrobiyotada farklılıklar olduğuna dair ortaya konan kanıtlar olduğu halde, gebelik öncesi vücut ağırlığı ve geç gebelikte mikrobiyotadaki kanıtlar çelişkilidir. Bazı araştırmalarda gebelik öncesi BKİ ile gebelik mikrobiyotası arasında bir ilişki olmadığı bildirilmiştir (Koren & ark., 2012; Aatsinki ve ark. 2018). Ancak bir başka çalışmada, fazla kilolu/obez kadınların normal vücut ağırlığına sahip kadınlara kıyasla daha düşük *Parabacteroides* ve *Bifidobacterium* bolluğuna sahip olduğunu tespit etmişlerdir (Stanislawski & ark., 2017). Gebelikte aşırı kilo alımı, *Firmicutes* yerine *Bacteroidetes*'in baskın olduğu bir bağırsak mikrobiyotası ve daha düşük bir alfa çeşitliliği ile ilişkilendirilmiştir (Aatsinki ve ark. 2018). Sugino ve ark. (2019) annenin gebelik öncesi BKİ'si ile gebeliğin son döneminde kadınların ve yenidoğanların bağırsak mikrobiyotası arasındaki ilişkiyi araştırdıkları çalışmada, gebelik öncesi fazla kilolu kadınların dışkı bakteri popülasyonu, gebelik öncesi normal kilolu ve obez olan kadınlardan farklı olduğunu tespit etmişlerdir. Yine aynı çalışmada maternal gebelik öncesi BKİ ile gebelik fekal bakteri topluluğunun ilişkili olduğu ve erken bebeklik fekal bakteri topluluğu ile de ilişkili olma eğiliminde olduğu sonucuna varmışlardır.

Anne sütü maruziyeti ile bebeğin bağırsak mikrobiyotasının birbiriyle bağlantılı olduğu bulunmuştur. 12 aylık bebeklerin yaşa göre BKİ Z skorunun annenin gebelik öncesi BKİ'si ile ilişkili olduğu ancak bebek bağırsak mikrobiyotası ile ilişki olmadığı görülmüştür. Bunun sonucunda genetiğin, fizyolojinin ve çevrenin 12 aylık bebeklerin yaşa göre BKİ Z skorunun şekillenmesinde daha belirgin bir rol oynadığı düşünülmüştür. Bu sonuçlar, anne sağlığının ve sağlıklı çocuk yetiştirme uygulamalarının bağırsak mikrobiyal topluluğunun kurulması üzerindeki önemini ve daha sonraki yaşamda sağlık sonuçları ve genel olarak halk sağlığı üzerinde etkileri olan bebek yaşa göre BKİ Z skoru üzerindeki etkisini vurgulamaktadır (Haddad & ark., 2021).

Annenin antibiyotik kullanımı

Antibiyotiklerin kullanım tipi ve düzenliliğine bağlı olarak konakçı mikrobiyotasının yapısında hızlı değişiklikler oluşmakta, bağırsak mikrobiyota disbiyozu olarak adlandırılan bu durumda mikroflora içinde bir dengesizlik meydana gelmekte ve işleyiş bozulmaktadır (Francino, 2016). Gebelik sırasında antibiyotik kullanımı annenin bağırsak mikrobiyota kompozisyonunu ve buna bağlı olarak da yenidoğan bağırsak mikrobiyotasının kolonizasyonunu etkileyebilmektedir (Mueller & ark., 2016). Gebelik veya doğum sırasında antibiyotik kullanımının, annenin bağırsak mikrobiyotasındaki *Firmicutes*'in miktarını artırabileceği ve *Lactobacillus* veya *Bifidobacterium*'un miktarının azaltılabileceği (Dunn & ark., 2017), yenidoğanın ilk feçesinde azalmış bakteri çeşitliliği görülebileceği (Jaureguy & ark., 2004; Mshvildadze & ark., 2010) bildirilmiştir. Mueller ve ark. (2015) 436 gebe kadın üzerinde yaptıkları bir çalışmada gebeliğin ikinci ve üçüncü trimesterinde antibiyotik kullanmış annelerden doğan bebeklerde çocukluk çağı obezite riskinin arttığını rapor etmişlerdir. Bunun yanı sıra gebelikte antibiyotik kullanımı çocukluk çağı astımı (Metsälä & ark., 2015) ve epilepsi (Kuperman & Koren, 2016) riskini de arttırabilmektedir.

İnfanın doğum şekli

Doğum şekli, bebek bağırsak mikrobiyotasının ilk oluşumunda hayati bir rol oynamaktadır (Stewart & ark., 2018). Gastrointestinal kanalın ilk kolonizasyonunda yer alan türler, yenidoğanın doğma şekline bağı olarak farklılık göstermektedir. Hem sezaryen hem de normal doğum şekli mikroorganizmalara maruz kalmayı içermektedir, ancak bu mikroorganizmaların kaynağı konusunda farklılıklar ortaya çıkmaktadır (Sordillo & ark., 2017). Yapılan bir çalışmada, normal doğan bebeklerdeki bağırsak mikrobiyota bileşiminin sezaryenle doğan bebeklerinkinden farklı olduğu sonucuna varılmıştır, bu da bebeklerin maruz kaldığı ilk mikrobiyota türlerinin temel olduğunu göstermektedir (Stewart & ark., 2018). Normal doğumlarda, yenidoğan annenin vajinal bakterilerine maruz kalmakta ve bu nedenle ilk mikrobiyota bileşimleri bu bölgeyi yansıtmaya eğilimindedir (Sordillo & ark., 2017). Dominguez-Bello ve ark. (2010) pirosekans yöntemiyle annenin deri, ağız ve vajina ile bebeğin deri, ağız ve dışkı mikrobiyotası üzerinde yaptıkları çalışmada, normal doğan bebeklerin mikrobiyotasının, annenin vajina mikrobiyotasına benzer olduğunu bulmuşlardır. Sonuç olarak normal doğum sürecinde annenin vajinal mikroorganizmalarının bebeğe dikey olarak geçtiği tespit edilmiştir. Daha spesifik olarak, bu bakteriler *Lactobacillus*, *Prevotella* ve *Sneathia* cinslerinin bir parçasıdır. Buna karşılık sezaryenle doğan infantlar, annelerinin cilt florasından güçlü bir şekilde etkilenmektedirler ve normal doğan bebeklere kıyasla daha az çeşitli mikrobiyotalara sahip olma eğilimindedirler (Dominguez-Bello & ark., 2010; Matamoros & ark., 2013). Bu nedenle, *Staphylococcus*, *Corynebacterium* ve *Propionibacterium* türleri dahil olmak üzere ciltte yaşayan mikroorganizmaların daha yüksek bir kısmına sahiptirler (Dominguez-Bello & ark., 2010). Genel olarak, sezaryen ile doğan bebeklere kıyasla normal doğan yenidoğanlar ve anneleri arasında bağırsak mikrobiyotasında daha büyük bir benzerlik gözlenmiştir (Bäckhed & ark., 2015). Normal doğan bebekler, annenin doğum kanalından çoğu anaerobik bakteri olan mikroorganizmaları almaktadırlar. Bu mikroorganizmaların en önemlisi, ilk bebek mikrobiyotasını oluşturan *Bacteroides* grubudur (Galazzo & ark., 2020).

Gebe kadınların vajinasında yüksek oranda bulunan *Lactobacillus* türleri, vajinanın pH'ını düşük tutmakta, zararlı bakterilerin gelişmesini engellemekte ve yine zararlı bakterilerin uterusu girerek amniyon zarı, plasenta veya fetüse bulaşmasını önlemektedir (Wijgert & ark., 2014). Normal doğan ve sadece anne sütü ile beslenen bebeklerin erken yaşamda bağırsak mikrobiyotası, sağlıklı bebek mikrobiyotası için altın standart olarak kabul edilmektedir (Arbolea & ark., 2015).

Normal doğumla karşılaştırıldığında, sezaryen ile doğan bebekler annenin vajinal mikrobiyotasıyla tek temas fırsatını kaybederler ve ilk temasları çevreyle ve annenin cildi ile olur. Bunun sonucunda, infantların bağırsaklarında *Enterococcus*, *Enterobacter* ve *Klebsiella* dahil olmak üzere hastane kaynaklı patojenler bulunmuştur (Shao & ark., 2019). Buna ek olarak sezaryen ile doğan bebeklerin bağırsaklarının *Clostridium difficile* tarafından kolonizasyonu onları egzama, astım ve dermatit gibi alerjik hastalıklara karşı daha duyarlı hale getirmektedir (van Nimwegen & ark., 2011). Sezaryen ile doğan bebeklere, doğumundan sonraki 6 ay içinde *Lactobacillus* ve *Bifidobacterium* takviyesi yapılırsa, bebekte alerjik hastalıklara yakalanma olasılığının önemli ölçüde azaldığı belirtilmiştir (Kuitunen & ark., 2009). Sezaryen doğum yapan kadınların neredeyse tamamı ameliyat sonrası gelişen enfeksiyon riskini azaltabilmek için intrapartum antibiyotik almaktadır. Bu nedenle sezaryen ile doğum yeni doğan mikrobiyom kolonizasyonunun antibiyotiklere erken maruziyetine sebep olmaktadır (Dunn & ark., 2017). Doğum şekli infantın intestinal mikrobiyota kompozisyonunun yanı sıra, anne sütü mikrobiyotası üzerine de etkilerinin olduğu bildirilmiştir (Amenyogbe & ark., 2017; Dinleyici, Kılıç & Dinleyici, 2018). Normal doğum yapan annelerin anne sütü mikrobiyal çeşitliliğinin daha fazla olduğu, *Bifidobacterium* ve *Lactobacillus* açısından baskın bir mikrobiyotaya sahip oldukları gösterilmiştir (Dinleyici & ark., 2018).

İnfanın beslenme yöntemi

Doğum şekline ek olarak, yaşamın erken dönemlerinde tüketilen sütün türü de bağırsak mikrobiyotasını etkilemektedir. Anne sütü kendi bakterilerini, farklı biyoaktif bileşikleri ve besinleri içerdiği için formül süttten farklıdır (Patel & Goyal, 2012). Martín & ark., (2003) yaptıkları çalışma sonucunda anne sütünün laktik asit bakterileri içerdiğini, emzirme yoluyla yenidoğanlar için doğal bir laktik asit bakteri kaynağı olduğunu ve sinbiyotik bir gıda olarak kabul edilebileceğini bildirmiştir. Murphy ve ark. (2017), 10 anne bebek çiftinin 1'inde süt ve dışkıdan özdeş *Bifidobacterium breve* ve *Lactobacillus plantarum* izole ederek anne sütü ile bebek mikrobiyotası arasındaki dikey aktarımı doğrulamışlardır. Martín ve ark. (2009b), anne sütünden ve bebek dışkısından izole ettikleri Bifidobakteri türlerinin annenin göğüs derisinde bulunmadığını bildirmişlerdir. Bu çalışmada, anne sütünde bulunan bakterilerin emzirme yoluyla bebeğe dikey olarak geçebileceğini doğrulamışlardır. Emzirme, yenidoğanları anne sütündeki mikrobiyotaya doğrudan maruz bırakabildiği gibi aynı zamanda bakteriyel gelişme ve metabolizmayı etkileyen biyoaktif maddeler yoluyla da yenidoğanların bağırsak mikrobiyotasını dolaylı olarak şekillendirebilmektedir (Elsen & ark., 2019). Anne sütünde bulunan oligosakkaritlerin bebek bağırsağındaki faydalı mikroorganizmaların gelişmesini teşvik ettiği düşünülmektedir (Morozov & ark., 2018).

Anne sütü, bebekler için temel beslenmeyi sağlamanın yanı sıra, patojenlerin bağlanması önleyen ve yararlı mikroorganizmaların bağırsak yolunda kolonizasyonunu uyaran simbiyotik bakteri kaynağıdır (Rajoka & ark., 2017). Emzirilen bebeklerin bağırsak mikrobiyotasına *Bifidobacteria* ve *Lactobacillus* hâkim olduğu; bunlardan Bifidobakterilerin toplam fekal mikrobiyotanın %60-90'ını oluşturduğu ve az miktarda *Bacteroides* ve *Fusobacteria* da bulunduğu rapor edilmiştir (Grönlund & ark., 2011; Lee & ark., 2015). Bifidobakteriler bebeklerin bağırsak epitel yüzeylerine tutunarak *Staphylococcus aureus* gibi patojenik bakterilerin kolonizasyonunu azaltabilmektedirler (Lyons & ark., 2020).

Normal doğan bebekler için anne sütü, doğum kanalından sonra en yaygın ikinci mikroorganizma kaynağıdır. Yapılan modelleme çalışmasında, emzirilen bebeklerin her gün ortalama 8×10^5 bakteri aldığını ortaya koymuştur (Pannaraj & ark., 2017). 6 ay ve üzerinde ya da hiç anne sütü almayan infantlar ile emzirilmeye devam eden infantların çok farklı mikrobiyotalara (Sørensen–Dice katsayısı ile karakterize edilen varlık/yokluk hesapları) sahip olduğu rapor edilmiştir. Bu sonuç, anne sütüyle beslenen infantların gerçekten de anne sütüyle beslenmeyen infantlara göre süreye bağlı olarak önemli ölçüde farklı bir bağırsak mikrobiyotasına sahip olduğunu ve bu farklılıkların 6 aydan iki yaşına kadar devam ettiği sonucuna ortaya koyan önceki çalışmalarla tutarlılığını orta koymuştur (Ho & ark., 2018).

Annenin cildiyle temas gerçekleştiği için emzirilen bebeklerin mikrobiyotasında *Bifidobacterium* türleri baskınken, formül mama ile beslenen infantlarda *Enterobacteriaceae* türleri daha sık olduğu bildirilmiştir (Matamoros & ark., 2013). Ayrıca araştırmalar formül mamayla beslenen bebeklerin bağırsaklarının emzirilen bebeklere kıyasla *Escherichia coli*, *Bacteroides* ve *Clostridium difficile* ile daha sık kolonize olduğunu göstermiştir (Penders & ark., 2006; Azad & ark., 2013).

Bebek formülü, anne sütü ile karşılaştırıldığında anne sütünde bulunan çeşitli mikroorganizmalardan yoksundur, emzirilen ve formülle beslenen bebekler arasında bağırsak mikrobiyota bileşiminde önemli farklılıklar vardır. Daha önceki araştırmalar, emzirilen bebeklerin bağırsaklarının Bifidobakteriler gibi gram-pozitif bakteriler açısından zengin olduğunu bulmuştur (Logan, 2005). Emzirilen bebeklerde, formül mamayla beslenen bebeklere kıyasla *Bifidobacterium* bakterilerinin sayısında iki kattan fazla artış meydana geldiği görülmüştür sahip olan mikrobiyota sağlanmaktadır (Bezirtzoglou, Tsiotsias & Welling, 2011). Bifidobakterilerin gelişmesiyle, potansiyel patojenler yerine faydalı bakterilerin büyümesini

destekleyen bir ortam yaratmaya yardımcı olan kısa zincirli yağ asitleri üretilmektedir (Gibson & Wang, 1994).

Anne sütü alımı ile bağlantılı olarak 12. Ayda bağırsak mikrobiyal zenginliğinin azalması, muhtemelen *Bifidobacterium longum* subsp. *Infantis* ve bazı *Bacteroides* türleri gibi sınırlı sayıda faydalı mikroorganizmanın büyümesini destekleyen anne sütü oligosakkaritlerinin seçici doğasından kaynaklanmaktadır (Marcobal & ark., 2010). *Bifidobacterium longum* subsp. *Infantis* (*B. infantis*), tek karbonhidrat kaynağı olan anne sütü oligosakkaritlerinde iyi gelişmektedirler (Marcobal & ark., 2010; Asakuma & ark., 2011).

Bebek formülüne prebiyotik eklemek, bebek bağırsak mikrobiyotasının oluşumunu teşvik etmenin bir yoludur. Anne sütündeki prebiyotik ve probiyotiklerin bebek sağlığını desteklemede rol oynadığı düşünülmektedir. Bu prebiyotik ve probiyotikleri takviye olarak bebek formülüne eklemek, anne sütüne erişimi olmayan yenidoğanların sağlığını iyileştirebilmektedir (Yang & ark., 2021).

Doğum şeklinin infantın sağlığı üzerine etkileri

Yenidoğanlarda doğum şeklinde normal doğumun yanı sıra sezaryenle doğuma geçiş geçen yüzyıldan itibaren başlamıştır ve gün geçtikçe bu doğum şeklinin sayısında önemli artışlar olduğu bildirilmiştir (Neu, 2017). Rowe-Murray ve Fisher (2002) yaptıkları bir çalışmada, sezaryenle doğan bebeklerin doğumdan hemen sonra anne tenine temas etme olasılıklarının daha düşük olduğunu ve doğumdan sonraki ilk 24 saat içinde sezaryenle doğum yapan annelerin emzirmeyi denememe olasılıklarının daha yüksek olduğunu tespit etmişlerdir. Özellikle sezaryenle ilgili olmak üzere doğum sırasındaki komplikasyonlarla ilişkili maternal ve fetal stres yanıtının, erken postpartum dönemde emzirmede artan zorluk ve emzirmeyi erken bırakma ile ilişkili olabileceği varsayılmıştır (Watt & ark., 2012; Brown ve Jordan, 2013). Evans ve ark. (2003), sezaryenle doğum yapan kadınlar arasında doğumdan sonraki ilk 5 günde anne sütü transferinin normal doğum yapan kadınlara kıyasla önemli ölçüde daha düşük olduğunu rapor etmişlerdir. Benzer şekilde, Scott ve ark. (2007), sezaryenle doğum yapan annelerde, normal doğum yapanlara kıyasla gecikmiş laktasyon başlangıcının anlamlı olarak daha yüksek olduğunu ifade etmişlerdir. Hobbs ve ark. (2016) yaptıkları bir çalışmada sezaryenle doğum yapan kadınların normal doğum yapan kadınlara kıyasla emzirme güçlüğü yaşadıklarını bildirme olasılıkları daha yüksek bulunmuştur. Brown ve Jordan (2013) ise sezaryen ile doğum yapan kadınların normal doğum yapan kadınlara kıyasla daha fazla kavrama, pozisyon alma sorunları ve daha fazla ağrı yaşadıklarını tespit etmişlerdir. Ayrıca Hobbs ve ark. (2016) sezaryen doğum planlayan kadınların emzirmeye veya emzirmeye başlamaya daha az niyetleri olduğunu ve emzirme desteği arama olasılıklarının daha düşük olduğunu rapor etmişlerdir. Sezaryen ile doğum yapmanın normal doğuma kıyasla daha fazla emzirme zorluğu, daha fazla kaynak kullanımı ve daha kısa emzirme süresi ile ilişkili olduğunu göstermişlerdir.

Sezaryen ile doğan bebekler, annenin vajinal ve bağırsak mikrobiyotası ile kolonize olma fırsatını kaybetmekte, bu durum bağırsak mikrobiyotalarını nispeten dengesiz bırakarak, daha sonra çölyak hastalığı, astım ve obeziteden muzdarip olma olasılıklarını artırmaktadır (Mårild & ark., 2012; Ege & ark., 2011; Blustein & ark., 2013). *Bifidobacterium*, bebeklerin bağırsak sisteminin ayrı bir üyesidir ve genellikle vajinal yolla doğan ve emzirilen bebeklerde baskındır (Turroni & ark., 2018). *Bifidobacterium* suşları, anne sütündeki özel sakkaritleri seçici olarak sindirir ve bunları, bağırsak yolu pH'ını düşüren ve probiyotiklerin büyümesini ve mineral emilimini desteklemek için asidik bir bağırsak ortamı yaratan kısa zincirli yağ asidi asetat gibi çeşitli mikrobiyal fermentasyon ürünlerini üretmek için metabolize eder (Henrick & ark., 2018). *Bifidobacterium* aynı zamanda anne sütündeki amino asitleri bebeklerde bağırsak duvarı

bütünlüğünün iyileştirilmesinde rolü olan aromatik laktik aside metabolize edebilir (Laursen & ark., 2021).

Atopik egzamanın nedenleri potansiyel olarak çoktur ve iyi anlaşılmamıştır, ancak cilt bariyeri işlevinde yer alan belirli bir insan genindeki bir mutasyonun sorumlu olduğu bilinmekle beraber doğum şeklinin (normal veya sezaryen) de etkili olduğu bildirilmiştir (Williams & Grindlay, 2010). Ayrıca sezaryen doğum, sistemik bağ dokusu bozuklukları, juvenil artrit, inflamatuvar bağırsak hastalığı (Sevelsted & ark., 2015) ve obezite (Chen & ark., 2017) gibi kronik bağışıklık bozuklukları riskinde artış ile ilişkilendirilmiştir. Liao ve ark. (2017) 579 çocuktan oluşan prospektif bir doğum kohortu olan Tayvanlı Çocuklarda Alerji Tahmini (PATCH) çalışmasında, sezaryen doğum yönteminin bebeklerde 12 aylıkken artmış hırıltılı solunum insidansı ve azalmış akciğer fonksiyonu ile ilişkili olduğunu bildirmişlerdir.

Sonuç

İnfantların mikrobiyota gelişimi üzerinde birçok faktör etkilidir. Bu faktörler arasında doğum şekli (normal veya sezaryen doğum), infantın beslenme yöntemi (anne sütü, formül mama, formül süt vs.), maternal faktörler (gebelik öncesi BKİ ve gebelik yaşı, etnik köken, antibiyotik kullanımı, beslenme alışkanlığı vs.), kardeş sayısı, genetik ve çevresel faktörler yer almaktadır.

Günümüzde formül mamalar anne sütüne birebir benzetilmeye çalışılmasına rağmen infantın fizyolojik ve mikrobiyal gelişimi için hiçbir ürün anne sütünün yerini tutmamaktadır. Her anne kendi bebeğinin ihtiyaçlarını karşılayabilecek ve kendi bebeğine özel içerikte anne sütü üretmektedir. Dönemsel olarak bebeğin ihtiyaçları değiştiğinde anne sütü içeriği de bu doğrultuda değişmekte ve bebeğe uyum sağlamaktadır. Araştırmalar anne sütünün infantın gelişimi üzerine önemini ortaya koymaktadır.

İnfantların sağlıklı ve dengeli mikrobiyota kompozisyonuna sahip olmaları için bebekler daha dünyaya gelmeden bazı koşullar sağlanmalıdır. Annenin gebelik öncesi BKİ'sine, gebelik yaşına, gebelik öncesi ve esnasında beslenmesine, ilaç kullanımına, planladığı doğum şekline ve beslenme yöntemine dikkat edilmelidir. Mümkünse hamilelikte antibiyotik kullanmaktan kaçınılmalı, bebekler normal doğumla dünyaya gelmeli, doğumdan kısa süre sonra emzirilmeye başlanmalı ki kolostrumdan yeteri kadar faydalanabilsinler. İlk 6 ay sadece anne sütü ile beslenmeli, zamanında tamamlayıcı besinlere geçilmeli, tamamlayıcı besinler yanında anne sütüne en az 2 yaşına devam edilmelidir. Bu şartlar doğrultusunda annelerin doğum öncesinde doğum şekli ve etkileri ile anne sütü ve emzirme konularında bilgi düzeyleri araştırılmalıdır ve anneler yetkili sağlık çalışanları tarafından bu konular hakkında bilgilendirilmelidir. Yine yetkili sağlık çalışanları tarafından yenidoğanların doğumdan sonra ilk olarak ne kadar sürede emzirildikleri, annelerin bebeklerini emzirme süreleri ve emzirme güclüğü yaşayıp yaşamadıkları takip edilmelidir.

Referanslar

- Aagaard, K., Ma, J., Antony, K. M., Ganu, R., Petrosino, J., & Versalovic, J. (2014). The placenta harbors a unique microbiome. *Science translational medicine*, 6(237), 237ra65. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.3008599>
- Aatsinki, A. K., Uusitupa, H. M., Munukka, E., Pesonen, H., Rintala, A., Pietilä, S., Lahti, L., Eerola, E., Karlsson, L., & Karlsson, H. (2018). Gut Microbiota Composition in Mid-Pregnancy Is Associated with Gestational Weight Gain but Not Prepregnancy Body Mass Index. *Journal of women's health* (2002), 27(10), 1293–1301. <https://doi.org/10.1089/jwh.2017.6488>
- Abenavoli, L., Scarpellini, E., Colica, C., Boccuto, L., Salehi, B., Sharifi-Rad, J., Aiello, V., Romano, B., De Lorenzo, A., Izzo, A. A., & Capasso, R. (2019). Gut Microbiota and Obesity: A Role for Probiotics. *Nutrients*, 11(11), 2690. <https://doi.org/10.3390/nu11112690>
- Abrahamsson, T. R., Jakobsson, H. E., Andersson, A. F., Björkstén, B., Engstrand, L., & Jenmalm, M. C. (2012). Low diversity of the gut microbiota in infants with atopic eczema. *The Journal of allergy and clinical immunology*, 129(2), 434–440.e4402. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2011.10.025>
- Ackerman, D. L., Doster, R. S., Weitkamp, J. H., Aronoff, D. M., Gaddy, J. A., & Townsend, S. D. (2017). Human Milk Oligosaccharides Exhibit Antimicrobial and Antibiofilm Properties against Group B Streptococcus. *ACS infectious diseases*, 3(8), 595–605. <https://doi.org/10.1021/acsinfecdis.7b00064>
- Agosti, M., Tandoi, F., Morlacchi, L., & Bossi, A. (2017). Nutritional and metabolic programming during the first thousand days of life. *La Pediatria medica e chirurgica : Medical and surgical pediatrics*, 39(2), 157. <https://doi.org/10.4081/pmc.2017.157>
- Amenyogbe, N., Kollmann, T. R., & Ben-Othman, R. (2017). Early-Life Host-Microbiome Interphase: The Key Frontier for Immune Development. *Frontiers in pediatrics*, 5, 111. <https://doi.org/10.3389/fped.2017.00111>
- Andoh, A., Nishida, A., Takahashi, K., Inatomi, O., Imaeda, H., Bamba, S., Kito, K., Sugimoto, M., & Kobayashi, T. (2016). Comparison of the gut microbial community between obese and lean peoples using 16S gene sequencing in a Japanese population. *Journal of clinical biochemistry and nutrition*, 59(1), 65–70. <https://doi.org/10.3164/jcbrn.15-152>
- Angelakis, E., Armougom, F., Million, M., & Raoult, D. (2012). The relationship between gut microbiota and weight gain in humans. *Future microbiology*, 7(1), 91–109. <https://doi.org/10.2217/fmb.11.142>
- Arbolea, S., Sánchez, B., Milani, C., Duranti, S., Solís, G., Fernández, N., de los Reyes-Gavilán, C. G., Ventura, M., Margolles, A., & Gueimonde, M. (2015). Intestinal microbiota development in preterm neonates and effect of perinatal antibiotics. *The Journal of pediatrics*, 166(3), 538–544. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2014.09.041>
- Ardissone, A. N., de la Cruz, D. M., Davis-Richardson, A. G., Rechcigl, K. T., Li, N., Drew, J. C., Murgas-Torrazza, R., Sharma, R., Hudak, M. L., Triplett, E. W., & Neu, J. (2014). Meconium microbiome analysis identifies bacteria correlated with premature birth. *PloS one*, 9(3), e90784. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0090784>
- Armougom, F., Henry, M., Vialettes, B., Raccach, D., & Raoult, D. (2009). Monitoring bacterial community of human gut microbiota reveals an increase in Lactobacillus in obese patients and Methanogens in anorexic patients. *PloS one*, 4(9), e7125. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0007125>

- Arumugam, M., Raes, J., Pelletier, E., Le Paslier, D., Yamada, T., Mende, D. R., Fernandes, G. R., Tap, J., Bruls, T., Batto, J. M., Bertalan, M., Borruel, N., Casellas, F., Fernandez, L., Gautier, L., Hansen, T., Hattori, M., Hayashi, T., Kleerebezem, M., Kurokawa, K., ... Bork, P. (2011). Enterotypes of the human gut microbiome. *Nature*, 473(7346), 174–180. <https://doi.org/10.1038/nature09944>
- Asakuma, S., Hatakeyama, E., Urashima, T., Yoshida, E., Katayama, T., Yamamoto, K., Kumagai, H., Ashida, H., Hirose, J., & Kitaoka, M. (2011). Physiology of consumption of human milk oligosaccharides by infant gut-associated bifidobacteria. *The Journal of biological chemistry*, 286(40), 34583–34592. <https://doi.org/10.1074/jbc.M111.248138>
- Asnicar, F., Manara, S., Zolfo, M., Truong, D. T., Scholz, M., Armanini, F., Ferretti, P., Gorfer, V., Pedrotti, A., Tett, A., & Segata, N. (2017). Studying Vertical Microbiome Transmission from Mothers to Infants by Strain-Level Metagenomic Profiling. *mSystems*, 2(1), e00164-16. <https://doi.org/10.1128/mSystems.00164-16>
- Avershina, E., Lundgård, K., Sekelja, M., Dotterud, C., Storrø, O., Øien, T., Johnsen, R., & Rudi, K. (2016). Transition from infant- to adult-like gut microbiota. *Environmental microbiology*, 18(7), 2226–2236. <https://doi.org/10.1111/1462-2920.13248>
- Azad, M. B., Konya, T., Maughan, H., Guttman, D. S., Field, C. J., Chari, R. S., Sears, M. R., Becker, A. B., Scott, J. A., Kozyrskyj, A. L., & CHILD Study Investigators (2013). Gut microbiota of healthy Canadian infants: profiles by mode of delivery and infant diet at 4 months. *CMAJ : Canadian Medical Association journal = journal de l'Association medicale canadienne*, 185(5), 385–394. <https://doi.org/10.1503/cmaj.121189>
- Azad, M. B., Konya, T., Persaud, R. R., Guttman, D. S., Chari, R. S., Field, C. J., Sears, M. R., Mandhane, P. J., Turvey, S. E., Subbarao, P., Becker, A. B., Scott, J. A., Kozyrskyj, A. L., & CHILD Study Investigators (2016). Impact of maternal intrapartum antibiotics, method of birth and breastfeeding on gut microbiota during the first year of life: a prospective cohort study. *BJOG : an international journal of obstetrics and gynaecology*, 123(6), 983–993. <https://doi.org/10.1111/1471-0528.13601>
- Bäckhed, F., Roswall, J., Peng, Y., Feng, Q., Jia, H., Kovatcheva-Datchary, P., Li, Y., Xia, Y., Xie, H., Zhong, H., Khan, M. T., Zhang, J., Li, J., Xiao, L., Al-Aama, J., Zhang, D., Lee, Y. S., Kotowska, D., Colding, C., Tremaroli, V., ... Wang, J. (2015). Dynamics and Stabilization of the Human Gut Microbiome during the First Year of Life. *Cell host & microbe*, 17(5), 690–703. <https://doi.org/10.1016/j.chom.2015.04.004>
- Bager, P., Wohlfahrt, J., & Westergaard, T. (2008). Caesarean delivery and risk of atopy and allergic disease: meta-analyses. *Clinical and experimental allergy : journal of the British Society for Allergy and Clinical Immunology*, 38(4), 634–642. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2222.2008.02939.x>
- Barcenilla, A., Pryde, S. E., Martin, J. C., Duncan, S. H., Stewart, C. S., Henderson, C., & Flint, H. J. (2000). Phylogenetic relationships of butyrate-producing bacteria from the human gut. *Applied and environmental microbiology*, 66(4), 1654–1661. <https://doi.org/10.1128/AEM.66.4.1654-1661.2000>
- Bever Babendure, J., Reifsnider, E., Mendias, E., Moramarco, M. W., & Davila, Y. R. (2015). Reduced breastfeeding rates among obese mothers: a review of contributing factors, clinical considerations and future directions. *International breastfeeding journal*, 10, 21. <https://doi.org/10.1186/s13006-015-0046-5>

- Bezirtzoglou, E., Tsiotsias, A., & Welling, G. W. (2011). Microbiota profile in feces of breast- and formula-fed newborns by using fluorescence in situ hybridization (FISH). *Anaerobe*, 17(6), 478–482. <https://doi.org/10.1016/j.anaerobe.2011.03.009>
- Bhattarai, Y., Muniz Pedrego, D. A., & Kashyap, P. C. (2017). Irritable bowel syndrome: a gut microbiota-related disorder?. *American journal of physiology. Gastrointestinal and liver physiology*, 312(1), G52–G62. <https://doi.org/10.1152/ajpgi.00338.2016>
- Blustein, J., Attina, T., Liu, M., Ryan, A. M., Cox, L. M., Blaser, M. J., & Trasande, L. (2013). Association of caesarean delivery with child adiposity from age 6 weeks to 15 years. *International journal of obesity* (2005), 37(7), 900–906. <https://doi.org/10.1038/ijo.2013.49>
- Bode L. (2012). Human milk oligosaccharides: every baby needs a sugar mama. *Glycobiology*, 22(9), 1147–1162. <https://doi.org/10.1093/glycob/cws074>
- Bonakdar, S. A., Dorosty Motlagh, A. R., Bagherniya, M., Ranjbar, G., Daryabeygi-Khotbehsara, R., Mohajeri, S. A. R., & Safarian, M. (2019). Pre-pregnancy Body Mass Index and Maternal Nutrition in Relation to Infant Birth Size. *Clinical nutrition research*, 8(2), 129–137. <https://doi.org/10.7762/cnr.2019.8.2.129>
- Brown, A., & Jordan, S. (2013). Impact of birth complications on breastfeeding duration: an internet survey. *Journal of advanced nursing*, 69(4), 828–839. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2648.2012.06067.x>
- Butte, N. F., Wong, W. W., Hopkinson, J. M., Smith, E. O., & Ellis, K. J. (2000). Infant feeding mode affects early growth and body composition. *Pediatrics*, 106(6), 1355–1366. <https://doi.org/10.1542/peds.106.6.1355>
- Cabrera-Rubio, R., Kunz, C., Rudloff, S., García-Mantrana, I., Crehuá-Gaudiza, E., Martínez-Costa, C., & Collado, M. C. (2019). Association of Maternal Secretor Status and Human Milk Oligosaccharides With Milk Microbiota: An Observational Pilot Study. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*, 68(2), 256–263. <https://doi.org/10.1097/MPG.0000000000002216>
- Cardwell, C. R., Carson, D. J., & Patterson, C. C. (2005). Parental age at delivery, birth order, birth weight and gestational age are associated with the risk of childhood Type 1 diabetes: a UK regional retrospective cohort study. *Diabetic medicine : a journal of the British Diabetic Association*, 22(2), 200–206. <https://doi.org/10.1111/j.1464-5491.2005.01369.x>
- Carpén, N., Brodin, P., de Vos, W. M., Salonen, A., Kolho, K. L., Andersson, S., & Helve, O. (2022). Transplantation of maternal intestinal flora to the newborn after elective cesarean section (SECFLOR): study protocol for a double blinded randomized controlled trial. *BMC pediatrics*, 22(1), 565. <https://doi.org/10.1186/s12887-022-03609-3>
- Casey, C. E., Neifert, M. R., Seacat, J. M., & Neville, M. C. (1986). Nutrient intake by breast-fed infants during the first five days after birth. *American journal of diseases of children* (1960), 140(9), 933–936. <https://doi.org/10.1001/archpedi.1986.02140230103044>
- Castaner, O., Goday, A., Park, Y. M., Lee, S. H., Magkos, F., Shiow, S. T. E., & Schröder, H. (2018). The Gut Microbiome Profile in Obesity: A Systematic Review. *International journal of endocrinology*, 2018, 4095789. <https://doi.org/10.1155/2018/4095789>
- Chen, G., Chiang, W. L., Shu, B. C., Guo, Y. L., Chiou, S. T., & Chiang, T. L. (2017). Associations of caesarean delivery and the occurrence of neurodevelopmental disorders, asthma or obesity in childhood based on Taiwan birth cohort study. *BMJ open*, 7(9), e017086. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2017-017086>

Cheng, Y. J., & Yeung, C. Y. (2021). Recent advance in infant nutrition: Human milk oligosaccharides. *Pediatrics and neonatology*, 62(4), 347–353. <https://doi.org/10.1016/j.pedneo.2020.12.013>

Collado, M. C., Isolauri, E., Laitinen, K., & Salminen, S. (2008). Distinct composition of gut microbiota during pregnancy in overweight and normal-weight women. *The American journal of clinical nutrition*, 88(4), 894–899. <https://doi.org/10.1093/ajcn/88.4.894>

Collado, M. C., Isolauri, E., Laitinen, K., & Salminen, S. (2010). Effect of mother's weight on infant's microbiota acquisition, composition, and activity during early infancy: a prospective follow-up study initiated in early pregnancy. *The American journal of clinical nutrition*, 92(5), 1023–1030. <https://doi.org/10.3945/ajcn.2010.29877>

Collins, S. M., Surette, M., & Bercik, P. (2012). The interplay between the intestinal microbiota and the brain. *Nature reviews. Microbiology*, 10(11), 735–742. <https://doi.org/10.1038/nrmicro2876>

Curran JS, Barness LA. (2000). Nutricion. In: Berman RE, Kliegman RM, Jenson HB (Eds). *Nelson Text Book of Pediatrics. 16th edition.* (P.150-4). Philadelphia: W.B. Saunders Company.

Dinleyici M, Kılıç Ö, Dinleyici EÇ. (2018). İlk 1000 Gün: Fetal Hayattan Çocukluğa Mikrobiyota. Karakuş R, (Ed.). *Mikrobiyota İmmünolojisi.* (P.13-8.). Ankara: Türkiye Klinikleri.

Dominguez-Bello, M. G., Costello, E. K., Contreras, M., Magris, M., Hidalgo, G., Fierer, N., & Knight, R. (2010). Delivery mode shapes the acquisition and structure of the initial microbiota across multiple body habitats in newborns. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 107(26), 11971–11975. <https://doi.org/10.1073/pnas.1002601107>

Duncan, S. H., Lobley, G. E., Holtrop, G., Ince, J., Johnstone, A. M., Louis, P., & Flint, H. J. (2008). Human colonic microbiota associated with diet, obesity and weight loss. *International journal of obesity* (2005), 32(11), 1720–1724. <https://doi.org/10.1038/ijo.2008.155>

Dunn, A. B., Jordan, S., Baker, B. J., & Carlson, N. S. (2017). The Maternal Infant Microbiome: Considerations for Labor and Birth. *MCN. The American journal of maternal child nursing*, 42(6), 318–325. <https://doi.org/10.1097/NMC.0000000000000373>

Durmaz, B. (2019). Bağırsak mikrobiyotası ve obezite ile ilişkisi. *Turkish Bulletin of Hygiene & Experimental Biology/Türk Hijyen ve Deneysel Biyoloji*, 76(3), 353-360. <https://dx.doi.org/10.5505/TurkHijyen.2019.50375>

Dzidic, M., Abrahamsson, T. R., Artacho, A., Björkstén, B., Collado, M. C., Mira, A., & Jenmalm, M. C. (2017). Aberrant IgA responses to the gut microbiota during infancy precede asthma and allergy development. *The Journal of allergy and clinical immunology*, 139(3), 1017–1025.e14. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2016.06.047>

Ege, M. J., Mayer, M., Normand, A. C., Genuneit, J., Cookson, W. O., Braun-Fahrlander, C., Heederik, D., Piarroux, R., von Mutius, E., & GABRIELA Transregio 22 Study Group (2011). Exposure to environmental microorganisms and childhood asthma. *The New England journal of medicine*, 364(8), 701–709. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1007302>

Engfer, M. B., Stahl, B., Finke, B., Sawatzki, G., & Daniel, H. (2000). Human milk oligosaccharides are resistant to enzymatic hydrolysis in the upper gastrointestinal tract. *The*

American journal of clinical nutrition, 71(6), 1589–1596.
<https://doi.org/10.1093/ajcn/71.6.1589>

Evans, K. C., Evans, R. G., Royal, R., Esterman, A. J., & James, S. L. (2003). Effect of caesarean section on breast milk transfer to the normal term newborn over the first week of life. *Archives of disease in childhood. Fetal and neonatal edition*, 88(5), F380–F382.
<https://doi.org/10.1136/fn.88.5.f380>

Fernández, L., Langa, S., Martín, V., Maldonado, A., Jiménez, E., Martín, R., & Rodríguez, J. M. (2013). The human milk microbiota: origin and potential roles in health and disease. *Pharmacological research*, 69(1), 1–10. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2012.09.001>

Ferrer, M., Ruiz, A., Lanza, F., Haange, S. B., Oberbach, A., Till, H., Bargiela, R., Campoy, C., Segura, M. T., Richter, M., von Bergen, M., Seifert, J., & Suarez, A. (2013). Microbiota from the distal guts of lean and obese adolescents exhibit partial functional redundancy besides clear differences in community structure. *Environmental microbiology*, 15(1), 211–226. <https://doi.org/10.1111/j.1462-2920.2012.02845.x>

Ferretti, P., Pasolli, E., Tett, A., Asnicar, F., Gorfer, V., Fedi, S., Armanini, F., Truong, D. T., Manara, S., Zolfo, M., Beghini, F., Bertorelli, R., De Sanctis, V., Bariletti, I., Canto, R., Clementi, R., Cologna, M., Crifò, T., Cusumano, G., Gottardi, S., ... Segata, N. (2018). Mother-to-Infant Microbial Transmission from Different Body Sites Shapes the Developing Infant Gut Microbiome. *Cell host & microbe*, 24(1), 133–145.e5.
<https://doi.org/10.1016/j.chom.2018.06.005>

Filyk, H. A., & Osborne, L. C. (2016). The Multibiome: The Intestinal Ecosystem's Influence on Immune Homeostasis, Health, and Disease. *EBioMedicine*, 13, 46–54.
<https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2016.10.007>

Finegold S. M. (2011). Desulfovibrio species are potentially important in regressive autism. *Medical hypotheses*, 77(2), 270–274. <https://doi.org/10.1016/j.mehy.2011.04.032>

Finegold, S. M., Molitoris, D., Song, Y., Liu, C., Vaisanen, M. L., Bolte, E., McTeague, M., Sandler, R., Wexler, H., Marlowe, E. M., Collins, M. D., Lawson, P. A., Summanen, P., Baysallar, M., Tomzynski, T. J., Read, E., Johnson, E., Rolfe, R., Nasir, P., Shah, H., ... Kaul, A. (2002). Gastrointestinal microflora studies in late-onset autism. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*, 35(Suppl 1), S6–S16.
<https://doi.org/10.1086/341914>

Fitzstevens, J. L., Smith, K. C., Hagadorn, J. I., Caimano, M. J., Matson, A. P., & Brownell, E. A. (2017). Systematic Review of the Human Milk Microbiota. *Nutrition in clinical practice : official publication of the American Society for Parenteral and Enteral Nutrition*, 32(3), 354–364. <https://doi.org/10.1177/0884533616670150>

Francino M. P. (2016). Antibiotics and the Human Gut Microbiome: Dysbioses and Accumulation of Resistances. *Frontiers in microbiology*, 6, 1543.
<https://doi.org/10.3389/fmicb.2015.01543>

Galazzo, G., van Best, N., Bervoets, L., Dapaah, I. O., Savelkoul, P. H., Hornef, M. W., GI-MDH consortium, Lau, S., Hamelmann, E., & Penders, J. (2020). Development of the Microbiota and Associations With Birth Mode, Diet, and Atopic Disorders in a Longitudinal Analysis of Stool Samples, Collected From Infancy Through Early Childhood. *Gastroenterology*, 158(6), 1584–1596.
<https://doi.org/10.1053/j.gastro.2020.01.024>

Gale, C., Logan, K. M., Santhakumaran, S., Parkinson, J. R., Hyde, M. J., & Modi, N. (2012). Effect of breastfeeding compared with formula feeding on infant body composition: a systematic review and meta-analysis. *The American journal of clinical nutrition*, 95(3), 656–669. <https://doi.org/10.3945/ajcn.111.027284>

Garner, C. D., Ratcliff, S. L., Devine, C. M., Thornburg, L. L., & Rasmussen, K. M. (2014). Health professionals' experiences providing breastfeeding-related care for obese women. *Breastfeeding medicine : the official journal of the Academy of Breastfeeding Medicine*, 9(10), 503–509. <https://doi.org/10.1089/bfm.2014.0104>

Gibson, G. R., & Wang, X. (1994). Regulatory effects of bifidobacteria on the growth of other colonic bacteria. *The Journal of applied bacteriology*, 77(4), 412–420. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2672.1994.tb03443.x>

Gibson, G. R., Hutkins, R., Sanders, M. E., Prescott, S. L., Reimer, R. A., Salminen, S. J., Scott, K., Stanton, C., Swanson, K. S., Cani, P. D., Verbeke, K., & Reid, G. (2017). Expert consensus document: The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics (ISAPP) consensus statement on the definition and scope of prebiotics. *Nature reviews. Gastroenterology & hepatology*, 14(8), 491–502. <https://doi.org/10.1038/nrgastro.2017.75>

Gibson, G.R., Scott, K.P., Rastall, R.A., Tuohy, K.M., Hotchkiss, A.T., Dubert-Ferrandon, A., Gareau, M.G., Murphy, E.F., Saulnier, D., Loh, G., Macfarlane, S., Delzenne, N.M., Ringel, Y., Kozianowski, G., Dickmann, R.S., Lenoir-Wijnkoop, I., Walker, C., & Buddington, R.K. (2010). Dietary prebiotics: current status and new definition. *Food Science & Technology Bulletin: Functional Foods*. 7. pp. 1-19. <https://doi.org/10.1016%2Fj.bbi.2015.06.025>

Gilbert, J. A., Blaser, M. J., Caporaso, J. G., Jansson, J. K., Lynch, S. V., & Knight, R. (2018). Current understanding of the human microbiome. *Nature medicine*, 24(4), 392–400. <https://doi.org/10.1038/nm.4517>

Gilbert, S. F., Bosch, T. C., & Ledón-Rettig, C. (2015). Eco-Evo-Devo: developmental symbiosis and developmental plasticity as evolutionary agents. *Nature reviews. Genetics*, 16(10), 611–622. <https://doi.org/10.1038/nrg3982>

Gohir, W., Whelan, F. J., Surette, M. G., Moore, C., Schertzer, J. D., & Sloboda, D. M. (2015). Pregnancy-related changes in the maternal gut microbiota are dependent upon the mother's periconceptual diet. *Gut microbes*, 6(5), 310–320. <https://doi.org/10.1080/19490976.2015.1086056>

Gomez de Agüero, M., Ganai-Vonarburg, S. C., Fuhrer, T., Rupp, S., Uchimura, Y., Li, H., Steinert, A., Heikenwalder, M., Hapfelmeier, S., Sauer, U., McCoy, K. D., & Macpherson, A. J. (2016). The maternal microbiota drives early postnatal innate immune development. *Science (New York, N.Y.)*, 351(6279), 1296–1302. <https://doi.org/10.1126/science.aad2571>

Goonatilleke, E., Huang, J., Xu, G., Wu, L., Smilowitz, J. T., German, J. B., & Lebrilla, C. B. (2019). Human Milk Proteins and Their Glycosylation Exhibit Quantitative Dynamic Variations during Lactation. *The Journal of nutrition*, 149(8), 1317–1325. <https://doi.org/10.1093/jn/nxz086>

Grönlund, M. M., Grześkowiak, Ł., Isolauri, E., & Salminen, S. (2011). Influence of mother's intestinal microbiota on gut colonization in the infant. *Gut microbes*, 2(4), 227–233. <https://doi.org/10.4161/gmic.2.4.16799>

Guelinckx, I., Devlieger, R., Bogaerts, A., Pauwels, S., & Vansant, G. (2012). The effect of pre-pregnancy BMI on intention, initiation and duration of breast-feeding. *Public health nutrition*, 15(5), 840–848. <https://doi.org/10.1017/S1368980011002667>

Guittar, J., Shade, A., & Litchman, E. (2019). Trait-based community assembly and succession of the infant gut microbiome. *Nature communications*, 10(1), 512. <https://doi.org/10.1038/s41467-019-08377-w>

Gülden, E., Wong, F. S., & Wen, L. (2015). The gut microbiota and Type 1 Diabetes. *Clinical immunology (Orlando, Fla.)*, 159(2), 143–153. <https://doi.org/10.1016/j.clim.2015.05.013>

Haddad, E. N., Sugino, K. Y., Kerver, J. M., Paneth, N., & Comstock, S. S. (2021). The infant gut microbiota at 12 months of age is associated with human milk exposure but not with maternal pre-pregnancy body mass index or infant BMI-for-age z-scores. *Current research in physiology*, 4, 94–102. <https://doi.org/10.1016/j.crphys.2021.03.004>

Hahn, W. H., Kim, J., Song, S., Park, S., & Kang, N. M. (2019). The human milk oligosaccharides are not affected by pasteurization and freeze-drying. *The journal of maternal-fetal & neonatal medicine : the official journal of the European Association of Perinatal Medicine, the Federation of Asia and Oceania Perinatal Societies, the International Society of Perinatal Obstetricians*, 32(6), 985–991. <https://doi.org/10.1080/14767058.2017.1397122>

He, Q., Kwok, L. Y., Xi, X., Zhong, Z., Ma, T., Xu, H., Meng, H., Zhao, F., & Zhang, H. (2020). The meconium microbiota shares more features with the amniotic fluid microbiota than the maternal fecal and vaginal microbiota. *Gut microbes*, 12(1), 1794266. <https://doi.org/10.1080/19490976.2020.1794266>

Henrick, B. M., Hutton, A. A., Palumbo, M. C., Casaburi, G., Mitchell, R. D., Underwood, M. A., Smilowitz, J. T., & Frese, S. A. (2018). Elevated Fecal pH Indicates a Profound Change in the Breastfed Infant Gut Microbiome Due to Reduction of *Bifidobacterium* over the Past Century. *mSphere*, 3(2), e00041-18. <https://doi.org/10.1128/mSphere.00041-18>

Hermansson, H., Kumar, H., Collado, M. C., Salminen, S., Isolauri, E., & Rautava, S. (2019). Breast Milk Microbiota Is Shaped by Mode of Delivery and Intrapartum Antibiotic Exposure. *Frontiers in nutrition*, 6, 4. <https://doi.org/10.3389/fnut.2019.00004>

Heslehurst, N., Vieira, R., Akhter, Z., Bailey, H., Slack, E., Ngongalah, L., Pemu, A., & Rankin, J. (2019). The association between maternal body mass index and child obesity: A systematic review and meta-analysis. *PLoS medicine*, 16(6), e1002817. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1002817>

Hill-Burns, E. M., Debelius, J. W., Morton, J. T., Wissemann, W. T., Lewis, M. R., Wallen, Z. D., Peddada, S. D., Factor, S. A., Molho, E., Zabetian, C. P., Knight, R., & Payami, H. (2017). Parkinson's disease and Parkinson's disease medications have distinct signatures of the gut microbiome. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society*, 32(5), 739–749. <https://doi.org/10.1002/mds.26942>

Ho, N. T., Li, F., Lee-Sarwar, K. A., Tun, H. M., Brown, B. P., Pannaraj, P. S., Bender, J. M., Azad, M. B., Thompson, A. L., Weiss, S. T., Azcarate-Peril, M. A., Litonjua, A. A., Kozyrskyj, A. L., Jaspán, H. B., Aldrovandi, G. M., & Kuhn, L. (2018). Meta-analysis of effects of exclusive breastfeeding on infant gut microbiota across populations. *Nature communications*, 9(1), 4169. <https://doi.org/10.1038/s41467-018-06473-x>

Hobbs, A. J., Mannion, C. A., McDonald, S. W., Brockway, M., & Tough, S. C. (2016). The impact of caesarean section on breastfeeding initiation, duration and difficulties in the first four months postpartum. *BMC pregnancy and childbirth*, 16, 90. <https://doi.org/10.1186/s12884-016-0876-1>

Houghteling, P. D., & Walker, W. A. (2015). Why is initial bacterial colonization of the intestine important to infants' and children's health?. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*, 60(3), 294–307. <https://doi.org/10.1097/MPG.0000000000000597>

Hunt, K. M., Foster, J. A., Forney, L. J., Schütte, U. M., Beck, D. L., Abdo, Z., Fox, L. K., Williams, J. E., McGuire, M. K., & McGuire, M. A. (2011). Characterization of the diversity and temporal stability of bacterial communities in human milk. *PloS one*, 6(6), e21313. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0021313>

Innis S. M. (2007). Human milk: maternal dietary lipids and infant development. *The Proceedings of the Nutrition Society*, 66(3), 397–404. <https://doi.org/10.1017/S0029665107005666>

Jakobsson, H. E., Abrahamsson, T. R., Jenmalm, M. C., Harris, K., Quince, C., Jernberg, C., Björkstén, B., Engstrand, L., & Andersson, A. F. (2014). Decreased gut microbiota diversity, delayed Bacteroidetes colonisation and reduced Th1 responses in infants delivered by caesarean section. *Gut*, 63(4), 559–566. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2012-303249>

Jantscher-Krenn, E., Zherebtsov, M., Nissan, C., Goth, K., Guner, Y. S., Naidu, N., Choudhury, B., Grishin, A. V., Ford, H. R., & Bode, L. (2012). The human milk oligosaccharide disialyllacto-N-tetraose prevents necrotising enterocolitis in neonatal rats. *Gut*, 61(10), 1417–1425. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2011-301404>

Järvinen, K. M., Westfall, J. E., Seppo, M. S., James, A. K., Tsuang, A. J., Feustel, P. J., Sampson, H. A., & Berin, C. (2014). Role of maternal elimination diets and human milk IgA in the development of cow's milk allergy in the infants. *Clinical and experimental allergy : journal of the British Society for Allergy and Clinical Immunology*, 44(1), 69–78. <https://doi.org/10.1111/cea.12228>

Jauréguy, F., Carton, M., Panel, P., Foucaud, P., Butel, M. J., & Doucet-Populaire, F. (2004). Effects of intrapartum penicillin prophylaxis on intestinal bacterial colonization in infants. *Journal of clinical microbiology*, 42(11), 5184–5188. <https://doi.org/10.1128/JCM.42.11.5184-5188.2004>

Jevitt, C., Hernandez, I., & Groër, M. (2007). Lactation complicated by overweight and obesity: supporting the mother and newborn. *Journal of midwifery & women's health*, 52(6), 606–613. <https://doi.org/10.1016/j.jmwh.2007.04.006>

Jiménez, E., Fernández, L., Marín, M. L., Martín, R., Odriozola, J. M., Nueno-Palop, C., Narbad, A., Olivares, M., Xaus, J., & Rodríguez, J. M. (2005). Isolation of commensal bacteria from umbilical cord blood of healthy neonates born by cesarean section. *Current microbiology*, 51(4), 270–274. <https://doi.org/10.1007/s00284-005-0020-3>

Jiménez, E., Marín, M. L., Martín, R., Odriozola, J. M., Olivares, M., Xaus, J., Fernández, L., & Rodríguez, J. M. (2008). Is meconium from healthy newborns actually sterile?. *Research in microbiology*, 159(3), 187–193. <https://doi.org/10.1016/j.resmic.2007.12.007>

Johnson, C. C., & Ownby, D. R. (2017). The infant gut bacterial microbiota and risk of pediatric asthma and allergic diseases. *Translational research : the journal of laboratory and clinical medicine*, 179, 60–70. <https://doi.org/10.1016/j.trsl.2016.06.010>

Jost, T., Lacroix, C., Braegger, C., & Chassard, C. (2015). Impact of human milk bacteria and oligosaccharides on neonatal gut microbiota establishment and gut health. *Nutrition reviews*, 73(7), 426–437. <https://doi.org/10.1093/nutrit/nuu016>

Knol, J., Scholtens, P., Kafka, C., Steenbakkers, J., Gro, S., Helm, K., Klarczyk, M., Schöpfer, H., Böckler, H. M., & Wells, J. (2005). Colon microflora in infants fed formula with galacto- and fructo-oligosaccharides: more like breast-fed infants. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*, 40(1), 36–42. <https://doi.org/10.1097/00005176-200501000-00007>

Koh, A., De Vadder, F., Kovatcheva-Datchary, P., & Bäckhed, F. (2016). From Dietary Fiber to Host Physiology: Short-Chain Fatty Acids as Key Bacterial Metabolites. *Cell*, 165(6), 1332–1345. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2016.05.041>

Koliada, A., Syzenko, G., Moseiko, V., Budovska, L., Puchkov, K., Perederiy, V., Gavalko, Y., Dorofeyev, A., Romanenko, M., Tkach, S., Sineok, L., Lushchak, O., & Vaiserman, A. (2017). Association between body mass index and Firmicutes/Bacteroidetes ratio in an adult Ukrainian population. *BMC microbiology*, 17(1), 120. <https://doi.org/10.1186/s12866-017-1027-1>

Kordy, K., Gaufin, T., Mwangi, M., Li, F., Cerini, C., Lee, D. J., Adisetiyo, H., Woodward, C., Pannaraj, P. S., Tobin, N. H., & Aldrovandi, G. M. (2020). Contributions to human breast milk microbiome and enteromammary transfer of *Bifidobacterium breve*. *PloS one*, 15(1), e0219633. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0219633>

Koren, O., Goodrich, J. K., Cullender, T. C., Spor, A., Laitinen, K., Bäckhed, H. K., Gonzalez, A., Werner, J. J., Angenent, L. T., Knight, R., Bäckhed, F., Isolauri, E., Salminen, S., & Ley, R. E. (2012). Host remodeling of the gut microbiome and metabolic changes during pregnancy. *Cell*, 150(3), 470–480. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2012.07.008>

Korpela, K., Helve, O., Kolho, K. L., Saisto, T., Skogberg, K., Dikareva, E., Stefanovic, V., Salonen, A., Andersson, S., & de Vos, W. M. (2020). Maternal Fecal Microbiota Transplantation in Cesarean-Born Infants Rapidly Restores Normal Gut Microbial Development: A Proof-of-Concept Study. *Cell*, 183(2), 324–334.e5. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.08.047>

Kuczynski, J., Stombaugh, J., Walters, W. A., González, A., Caporaso, J. G., & Knight, R. (2011). Using QIIME to analyze 16S rRNA gene sequences from microbial communities. *Current protocols in bioinformatics*, Chapter 10, 10.7.1–10.7.20. <https://doi.org/10.1002/0471250953.bi1007s36>

Kuitunen, M., Kukkonen, K., Juntunen-Backman, K., Korpela, R., Poussa, T., Tuure, T., Haahtela, T., & Savilahti, E. (2009). Probiotics prevent IgE-associated allergy until age 5 years in cesarean-delivered children but not in the total cohort. *The Journal of allergy and clinical immunology*, 123(2), 335–341. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2008.11.019>

Kuntz, S., Kunz, C., & Rudloff, S. (2009). Oligosaccharides from human milk induce growth arrest via G2/M by influencing growth-related cell cycle genes in intestinal epithelial cells. *The British journal of nutrition*, 101(9), 1306–1315. <https://doi.org/10.1017/S0007114508079622>

Kuperman, A. A., & Koren, O. (2016). Antibiotic use during pregnancy: how bad is it?. *BMC medicine*, 14(1), 91. <https://doi.org/10.1186/s12916-016-0636-0>

Laterza, L., Rizzatti, G., Gaetani, E., Chiusolo, P., & Gasbarrini, A. (2016). The Gut Microbiota and Immune System Relationship in Human Graft-versus-Host

Disease. *Mediterranean journal of hematology and infectious diseases*, 8(1), e2016025. <https://doi.org/10.4084/MJHID.2016.025>

Laursen, M. F., Sakanaka, M., von Burg, N., Mörbe, U., Andersen, D., Moll, J. M., Pekmez, C. T., Rivollier, A., Michaelsen, K. F., Mølgaard, C., Lind, M. V., Dragsted, L. O., Katayama, T., Frandsen, H. L., Vinggaard, A. M., Bahl, M. I., Brix, S., Agace, W., Licht, T. R., & Roager, H. M. (2021). Bifidobacterium species associated with breastfeeding produce aromatic lactic acids in the infant gut. *Nature microbiology*, 6(11), 1367–1382. <https://doi.org/10.1038/s41564-021-00970-4>

Layuk, N., Sinrang, A.W., & Asad, S. (2021). Early initiation of breastfeeding and gut microbiota of neonates: A literature review. *Medicina Clínica Práctica*, Volume 4, Supplement 1, 100222 <https://doi.org/10.1016/J.MCPSP.2021.100222>

Lee, S. A., Lim, J. Y., Kim, B. S., Cho, S. J., Kim, N. Y., Kim, O. B., & Kim, Y. (2015). Comparison of the gut microbiota profile in breast-fed and formula-fed Korean infants using pyrosequencing. *Nutrition research and practice*, 9(3), 242–248. <https://doi.org/10.4162/nrp.2015.9.3.242>

Ley, R. E., Bäckhed, F., Turnbaugh, P., Lozupone, C. A., Knight, R. D., & Gordon, J. I. (2005). Obesity alters gut microbial ecology. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 102(31), 11070–11075. <https://doi.org/10.1073/pnas.0504978102>

Ley, R. E., Turnbaugh, P. J., Klein, S., & Gordon, J. I. (2006). Microbial ecology: human gut microbes associated with obesity. *Nature*, 444(7122), 1022–1023. <https://doi.org/10.1038/4441022a>

Li, Q., Han, Y., Dy, A. B. C., & Hagerman, R. J. (2017). The Gut Microbiota and Autism Spectrum Disorders. *Frontiers in cellular neuroscience*, 11, 120. <https://doi.org/10.3389/fncel.2017.00120>

Liao, S. L., Tsai, M. H., Yao, T. C., Hua, M. C., Yeh, K. W., Chiu, C. Y., Su, K. W., Huang, S. Y., Kao, C. C., Lai, S. H., & Huang, J. L. (2017). Caesarean Section is associated with reduced perinatal cytokine response, increased risk of bacterial colonization in the airway, and infantile wheezing. *Scientific reports*, 7(1), 9053. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-07894-2>

Lin, A. E., Autran, C. A., Szyszka, A., Escajadillo, T., Huang, M., Godula, K., Prudden, A. R., Boons, G. J., Lewis, A. L., Doran, K. S., Nizet, V., & Bode, L. (2017). Human milk oligosaccharides inhibit growth of group B *Streptococcus*. *The Journal of biological chemistry*, 292(27), 11243–11249. <https://doi.org/10.1074/jbc.M117.789974>

Liu, Y., Qin, S., Song, Y., Feng, Y., Lv, N., Xue, Y., Liu, F., Wang, S., Zhu, B., Ma, J., & Yang, H. (2019). The Perturbation of Infant Gut Microbiota Caused by Cesarean Delivery Is Partially Restored by Exclusive Breastfeeding. *Frontiers in microbiology*, 10, 598. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2019.00598>

Logan, W. R. (2005). The Intestinal Flora of Infants and Young Children. *Journal of Pathology & Bacteriology*. 18(1), 527–551. <https://doi.org/10.1002/path.1700180154>

Lucas, A., & Cole, T. J. (1990). Breast milk and neonatal necrotising enterocolitis. *Lancet (London, England)*, 336(8730), 1519–1523. [https://doi.org/10.1016/0140-6736\(90\)93304-8](https://doi.org/10.1016/0140-6736(90)93304-8)

Lynch, S. V., & Pedersen, O. (2016). The Human Intestinal Microbiome in Health and Disease. *The New England journal of medicine*, 375(24), 2369–2379. <https://doi.org/10.1056/NEJMra1600266>

Marcobal, A., Barboza, M., Froehlich, J. W., Block, D. E., German, J. B., Lebrilla, C. B., & Mills, D. A. (2010). Consumption of human milk oligosaccharides by gut-related microbes. *Journal of agricultural and food chemistry*, 58(9), 5334–5340. <https://doi.org/10.1021/jf9044205>

Mårild, K., Stephansson, O., Montgomery, S., Murray, J. A., & Ludvigsson, J. F. (2012). Pregnancy outcome and risk of celiac disease in offspring: a nationwide case-control study. *Gastroenterology*, 142(1), 39–45.e3. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2011.09.047>

Martín, R., Delgado, S., Maldonado, A., Jiménez, E., Olivares, M., Fernández, L., Sobrino, O. J., & Rodríguez, J. M. (2009b). Isolation of lactobacilli from sow milk and evaluation of their probiotic potential. *The Journal of dairy research*, 76(4), 418–425. <https://doi.org/10.1017/S0022029909990124>

Martín, R., Jiménez, E., Heilig, H., Fernández, L., Marín, M. L., Zoetendal, E. G., & Rodríguez, J. M. (2009a). Isolation of bifidobacteria from breast milk and assessment of the bifidobacterial population by PCR-denaturing gradient gel electrophoresis and quantitative real-time PCR. *Applied and environmental microbiology*, 75(4), 965–969. <https://doi.org/10.1128/AEM.02063-08>

Martín, R., Langa, S., Reviriego, C., Jiménez, E., Marín, M. L., Xaus, J., Fernández, L., & Rodríguez, J. M. (2003). Human milk is a source of lactic acid bacteria for the infant gut. *The Journal of pediatrics*, 143(6), 754–758. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2003.09.028>

Matamoros, S., Gras-Leguen, C., Le Vacon, F., Potel, G., & de La Cochetiere, M. F. (2013). Development of intestinal microbiota in infants and its impact on health. *Trends in microbiology*, 21(4), 167–173. <https://doi.org/10.1016/j.tim.2012.12.001>

Mayer, E. A., Tillisch, K., & Gupta, A. (2015). Gut/brain axis and the microbiota. *The Journal of clinical investigation*, 125(3), 926–938. <https://doi.org/10.1172/JCI76304>

McGuire, M. K., & McGuire, M. A. (2017). Got bacteria? The astounding, yet not-so-surprising, microbiome of human milk. *Current opinion in biotechnology*, 44, 63–68. <https://doi.org/10.1016/j.copbio.2016.11.013>

Metsälä, J., Lundqvist, A., Virta, L. J., Kaila, M., Gissler, M., & Virtanen, S. M. (2015). Prenatal and post-natal exposure to antibiotics and risk of asthma in childhood. *Clinical and experimental allergy : journal of the British Society for Allergy and Clinical Immunology*, 45(1), 137–145. <https://doi.org/10.1111/cea.12356>

Moossavi, S., Sepehri, S., Robertson, B., Bode, L., Goruk, S., Field, C. J., Lix, L. M., de Souza, R. J., Becker, A. B., Mandhane, P. J., Turvey, S. E., Subbarao, P., Moraes, T. J., Lefebvre, D. L., Sears, M. R., Khafipour, E., & Azad, M. B. (2019). Composition and Variation of the Human Milk Microbiota Are Influenced by Maternal and Early-Life Factors. *Cell host & microbe*, 25(2), 324–335.e4. <https://doi.org/10.1016/j.chom.2019.01.011>

Morozov, V., Hansman, G., Hanisch, F. G., Schroten, H., & Kunz, C. (2018). Human Milk Oligosaccharides as Promising Antivirals. *Molecular nutrition & food research*, 62(6), e1700679. <https://doi.org/10.1002/mnfr.201700679>

Mshvildadze, M., Neu, J., Shuster, J., Theriaque, D., Li, N., & Mai, V. (2010). Intestinal microbial ecology in premature infants assessed with non-culture-based techniques. *The Journal of pediatrics*, 156(1), 20–25. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2009.06.063>

Mueller, N. T., Shin, H., Pizoni, A., Werlang, I. C., Matte, U., Goldani, M. Z., Goldani, H. A., & Dominguez-Bello, M. G. (2016). Birth mode-dependent association between pre-

pregnancy maternal weight status and the neonatal intestinal microbiome. *Scientific reports*, 6, 23133. <https://doi.org/10.1038/srep23133>

Mueller, N. T., Whyatt, R., Hoepner, L., Oberfield, S., Dominguez-Bello, M. G., Widen, E. M., Hassoun, A., Perera, F., & Rundle, A. (2015). Prenatal exposure to antibiotics, cesarean section and risk of childhood obesity. *International journal of obesity (2005)*, 39(4), 665–670. <https://doi.org/10.1038/ijo.2014.180>

Murphy, K., Curley, D., O'Callaghan, T. F., O'Shea, C. A., Dempsey, E. M., O'Toole, P. W., Ross, R. P., Ryan, C. A., & Stanton, C. (2017). The Composition of Human Milk and Infant Faecal Microbiota Over the First Three Months of Life: A Pilot Study. *Scientific reports*, 7, 40597. <https://doi.org/10.1038/srep40597>

Neu J. (2017). Dysbiosis in the Neonatal Period: Role of Cesarean Section. *Nestle Nutrition Institute workshop series*, 88, 57–66. <https://doi.org/10.1159/000455215>

Nützenadel, W. (2010). Des Kindes Ernährung – Ein Rückblick. Hoffmann, G.F., Eckart, W.U., Osten, P. (Ed.) *Entwicklung und Periven der Kinder-und Jugendmedizin. 150 Jahre Pädiatrie in Heidelberg*. S.191–209. Mainz: Kirchheim Verlag

Oddy W. H. (2017). Breastfeeding, Childhood Asthma, and Allergic Disease. *Annals of nutrition & metabolism*, 70 Suppl 2, 26–36. <https://doi.org/10.1159/000457920>

Palmer, C., Bik, E. M., DiGiulio, D. B., Relman, D. A., & Brown, P. O. (2007). Development of the human infant intestinal microbiota. *PLoS biology*, 5(7), e177. <https://doi.org/10.1371/journal.pbio.0050177>

Pannaraj, P. S., Li, F., Cerini, C., Bender, J. M., Yang, S., Rollie, A., Adisetiyo, H., Zabih, S., Lincez, P. J., Bittinger, K., Bailey, A., Bushman, F. D., Sleasman, J. W., & Aldrovandi, G. M. (2017). Association Between Breast Milk Bacterial Communities and Establishment and Development of the Infant Gut Microbiome. *JAMA pediatrics*, 171(7), 647–654. <https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2017.0378>

Pascale, A., Marchesi, N., Govoni, S., Coppola, A., & Gazzaruso, C. (2019). The role of gut microbiota in obesity, diabetes mellitus, and effect of metformin: new insights into old diseases. *Current opinion in pharmacology*, 49, 1–5. <https://doi.org/10.1016/j.coph.2019.03.011>

Patel, S., Goyal, A. (2012). The current trends and future perspectives of prebiotics research: A review. *3 Biotech*. 2(2): 115–125. <https://doi.org/10.1007%2Fs13205-012-0044-x>

Payne, A. N., Chassard, C., Zimmermann, M., Müller, P., Stinca, S., & Lacroix, C. (2011). The metabolic activity of gut microbiota in obese children is increased compared with normal-weight children and exhibits more exhaustive substrate utilization. *Nutrition & diabetes*, 1(7), e12. <https://doi.org/10.1038/nutd.2011.8>

Pei, Z., Heinrich, J., Fuertes, E., Flexeder, C., Hoffmann, B., Lehmann, I., Schaaf, B., von Berg, A., Koletzko, S., & Influences of Lifestyle-Related Factors on the Immune System and the Development of Allergies in Childhood plus Air Pollution and Genetics (LISApplus) Study Group (2014). Cesarean delivery and risk of childhood obesity. *The Journal of pediatrics*, 164(5), 1068–1073.e2. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2013.12.044>

Penders, J., Thijs, C., Vink, C., Stelma, F. F., Snijders, B., Kummeling, I., van den Brandt, P. A., & Stobberingh, E. E. (2006). Factors influencing the composition of the intestinal microbiota in early infancy. *Pediatrics*, 118(2), 511–521. <https://doi.org/10.1542/peds.2005-2824>

Ponnusamy, K., Choi, J. N., Kim, J., Lee, S. Y., & Lee, C. H. (2011). Microbial community and metabolomic comparison of irritable bowel syndrome faeces. *Journal of medical microbiology*, 60(Pt 6), 817–827. <https://doi.org/10.1099/jmm.0.028126-0>

Qin, J., Li, R., Raes, J., Arumugam, M., Burgdorf, K. S., Manichanh, C., Nielsen, T., Pons, N., Levenez, F., Yamada, T., Mende, D. R., Li, J., Xu, J., Li, S., Li, D., Cao, J., Wang, B., Liang, H., Zheng, H., Xie, Y., ... Wang, J. (2010). A human gut microbial gene catalogue established by metagenomic sequencing. *Nature*, 464(7285), 59–65. <https://doi.org/10.1038/nature08821>

Quigley, M., Embleton, N. D., & McGuire, W. (2019). Formula versus donor breast milk for feeding preterm or low birth weight infants. *The Cochrane database of systematic reviews*, 7(7), CD002971. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD002971.pub5>

Rajoka, M. S. R., Mehwish, H. M., Siddiq, M., Haobin, Z., Zhu, J., Yan, L., Shao, D., Xu, X., Shi, J. (2017). Identification, Characterization, and Probiotic Potential of *Lactobacillus Rhamnosus* Isolated from Human Milk. *LWT – Food Science and Technology*, 84, 271–280. <https://doi.org/10.1016/j.lwt.2017.05.055>

Raza, M. H., Gul, K., Arshad, A., Riaz, N., Waheed, U., Rauf, A., Aldakheel, F., Alduraywish, S., Rehman, M. U., Abdullah, M., & Arshad, M. (2019). Microbiota in cancer development and treatment. *Journal of cancer research and clinical oncology*, 145(1), 49–63. <https://doi.org/10.1007/s00432-018-2816-0>

Rinninella, E., Raoul, P., Cintoni, M., Franceschi, F., Miggiano, G. A. D., Gasbarrini, A., & Mele, M. C. (2019). What is the Healthy Gut Microbiota Composition? A Changing Ecosystem across Age, Environment, Diet, and Diseases. *Microorganisms*, 7(1), 14. <https://doi.org/10.3390/microorganisms7010014>

Robertson, R. C., Manges, A. R., Finlay, B. B., & Prendergast, A. J. (2019). The Human Microbiome and Child Growth - First 1000 Days and Beyond. *Trends in microbiology*, 27(2), 131–147. <https://doi.org/10.1016/j.tim.2018.09.008>

Rowe-Murray, H. J., & Fisher, J. R. (2002). Baby friendly hospital practices: cesarean section is a persistent barrier to early initiation of breastfeeding. *Birth (Berkeley, Calif.)*, 29(2), 124–131. <https://doi.org/10.1046/j.1523-536x.2002.00172.x>

Ruiz-Palacios, G. M., Cervantes, L. E., Ramos, P., Chavez-Munguia, B., & Newburg, D. S. (2003). *Campylobacter jejuni* binds intestinal H(O) antigen (Fuc alpha 1, 2Gal beta 1, 4GlcNAc), and fucosyloligosaccharides of human milk inhibit its binding and infection. *The Journal of biological chemistry*, 278(16), 14112–14120. <https://doi.org/10.1074/jbc.M207744200>

Salminen, S., Gibson, G. R., McCartney, A. L., & Isolauri, E. (2004). Influence of mode of delivery on gut microbiota composition in seven year old children. *Gut*, 53(9), 1388–1389. <https://doi.org/10.1136/gut.2004.041640>

Samur, G. (2012). *Anne Sütü*. (2. Baskı). Sağlık Bakanlığı Yayın No:276. Ankara: Reklam Kurdu Ajansı

Santacruz, A., Collado, M. C., García-Valdés, L., Segura, M. T., Martín-Lagos, J. A., Anjos, T., Martí-Romero, M., Lopez, R. M., Florido, J., Campoy, C., & Sanz, Y. (2010). Gut microbiota composition is associated with body weight, weight gain and biochemical parameters in pregnant women. *The British journal of nutrition*, 104(1), 83–92. <https://doi.org/10.1017/S0007114510000176>

Santoro, W., Jr, Martinez, F. E., Ricco, R. G., & Jorge, S. M. (2010). Colostrum ingested during the first day of life by exclusively breastfed healthy newborn infants. *The Journal of pediatrics*, 156(1), 29–32. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2009.07.009>

Schwiertz, A., Taras, D., Schäfer, K., Beijer, S., Bos, N. A., Donus, C., & Hardt, P. D. (2010). Microbiota and SCFA in lean and overweight healthy subjects. *Obesity (Silver Spring, Md.)*, 18(1), 190–195. <https://doi.org/10.1038/oby.2009.167>

Scott, J. A., Binns, C. W., & Oddy, W. H. (2007). Predictors of delayed onset of lactation. *Maternal & child nutrition*, 3(3), 186–193. <https://doi.org/10.1111/j.1740-8709.2007.00096.x>

Selma-Royo, M., Tarrazó, M., García-Mantrana, I., Gómez-Gallego, C., Salminen, S., & Collado, M. C. (2019). Shaping Microbiota During the First 1000 Days of Life. *Advances in experimental medicine and biology*, 1125, 3–24. https://doi.org/10.1007/5584_2018_312

Sevelsted, A., Stokholm, J., Bønnelykke, K., & Bisgaard, H. (2015). Cesarean section and chronic immune disorders. *Pediatrics*, 135(1), e92–e98. <https://doi.org/10.1542/peds.2014-0596>

Shao, Y., Forster, S. C., Tsaliki, E., Vervier, K., Strang, A., Simpson, N., Kumar, N., Stares, M. D., Rodger, A., Brocklehurst, P., Field, N., & Lawley, T. D. (2019). Stunted microbiota and opportunistic pathogen colonization in caesarean-section birth. *Nature*, 574(7776), 117–121. <https://doi.org/10.1038/s41586-019-1560-1>

Shen, Z. H., Zhu, C. X., Quan, Y. S., Yang, Z. Y., Wu, S., Luo, W. W., Tan, B., & Wang, X. Y. (2018). Relationship between intestinal microbiota and ulcerative colitis: Mechanisms and clinical application of probiotics and fecal microbiota transplantation. *World journal of gastroenterology*, 24(1), 5–14. <https://doi.org/10.3748/wjg.v24.i1.5>

Shreiner, A. B., Kao, J. Y., & Young, V. B. (2015). The gut microbiome in health and in disease. *Current opinion in gastroenterology*, 31(1), 69–75. <https://doi.org/10.1097/MOG.000000000000139>

Smilowitz, J. T., Allen, L. H., Dallas, D. C., McManaman, J., Raiten, D. J., Rozga, M., Sela, D. A., Seppo, A., Williams, J. E., Young, B. E., & McGuire, M. K. (2023). Ecologies, synergies, and biological systems shaping human milk composition-a report from "Breastmilk Ecology: Genesis of Infant Nutrition (BEGIN)" Working Group 2. *The American journal of clinical nutrition*, 117 Suppl 1(Suppl 1), S28–S42. <https://doi.org/10.1016/j.ajcnut.2022.11.027>

Sordillo, J. E., Zhou, Y., McGeachie, M. J., Ziniti, J., Lange, N., Laranjo, N., Savage, J. R., Carey, V., O'Connor, G., Sandel, M., Strunk, R., Bacharier, L., Zeiger, R., Weiss, S. T., Weinstock, G., Gold, D. R., & Litonjua, A. A. (2017). Factors influencing the infant gut microbiome at age 3-6 months: Findings from the ethnically diverse Vitamin D Antenatal Asthma Reduction Trial (VDAART). *The Journal of allergy and clinical immunology*, 139(2), 482–491.e14. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2016.08.045>

Stanislawski, M. A., Dabelea, D., Wagner, B. D., Sontag, M. K., Lozupone, C. A., & Eggesbø, M. (2017). Pre-pregnancy weight, gestational weight gain, and the gut microbiota of mothers and their infants. *Microbiome*, 5(1), 113. <https://doi.org/10.1186/s40168-017-0332-0>

Stewart, C. J., Ajami, N. J., O'Brien, J. L., Hutchinson, D. S., Smith, D. P., Wong, M. C., Ross, M. C., Lloyd, R. E., Doddapaneni, H., Metcalf, G. A., Muzny, D., Gibbs, R. A., Vatanen, T., Huttenhower, C., Xavier, R. J., Rewers, M., Hagopian, W., Toppari, J., Ziegler, A. G., She, J. X., ... Petrosino, J. F. (2018). Temporal development of the gut microbiome in early

childhood from the TEDDY study. *Nature*, 562(7728), 583–588. <https://doi.org/10.1038/s41586-018-0617-x>

Stinson, L. F., Boyce, M. C., Payne, M. S., & Keelan, J. A. (2019). The Not-so-Sterile Womb: Evidence That the Human Fetus Is Exposed to Bacteria Prior to Birth. *Frontiers in microbiology*, 10, 1124. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2019.01124>

Stojanov, S., Berlec, A., & Štrukelj, B. (2020). The Influence of Probiotics on the Firmicutes/Bacteroidetes Ratio in the Treatment of Obesity and Inflammatory Bowel disease. *Microorganisms*, 8(11), 1715. <https://doi.org/10.3390/microorganisms8111715>

Sugino, K. Y., Paneth, N., & Comstock, S. S. (2019). Michigan cohorts to determine associations of maternal pre-pregnancy body mass index with pregnancy and infant gastrointestinal microbial communities: Late pregnancy and early infancy. *PloS one*, 14(3), e0213733. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0213733>

Sullivan, S., Schanler, R. J., Kim, J. H., Patel, A. L., Trawöger, R., Kiechl-Kohlendorfer, U., Chan, G. M., Blanco, C. L., Abrams, S., Cotten, C. M., Laroia, N., Ehrenkranz, R. A., Dudell, G., Cristofalo, E. A., Meier, P., Lee, M. L., Rechtman, D. J., & Lucas, A. (2010). An exclusively human milk-based diet is associated with a lower rate of necrotizing enterocolitis than a diet of human milk and bovine milk-based products. *The Journal of pediatrics*, 156(4), 562–7.e1. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2009.10.040>

Sundekilde, U. K., Downey, E., O'Mahony, J. A., O'Shea, C. A., Ryan, C. A., Kelly, A. L., & Bertram, H. C. (2016). The Effect of Gestational and Lactational Age on the Human Milk Metabolome. *Nutrients*, 8(5), 304. <https://doi.org/10.3390/nu8050304>

Tamburini, S., Shen, N., Wu, H. C., & Clemente, J. C. (2016). The microbiome in early life: implications for health outcomes. *Nature medicine*, 22(7), 713–722. <https://doi.org/10.1038/nm.4142>

Tanabe, H., Sakurai, K., Kato, T., Kawasaki, Y., Nakano, T., Yamaide, F., Taguchi-Atarashi, N., Watanabe, M., Ochiai, S., Ohno, H., Fukuoka, H., Shimojo, N., & Mori, C. (2019). Association of the maternal microbiome in Japanese pregnant women with the cumulative prevalence of dermatitis in early infancy: A pilot study from the Chiba study of Mother and Child Health birth cohort. *The World Allergy Organization journal*, 12(10), 100065. <https://doi.org/10.1016/j.waojou.2019.100065>

Tang, W. H. W., Bäckhed, F., Landmesser, U., & Hazen, S. L. (2019). Intestinal Microbiota in Cardiovascular Health and Disease: JACC State-of-the-Art Review. *Journal of the American College of Cardiology*, 73(16), 2089–2105. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2019.03.024>

Taveras, E. M., Rifas-Shiman, S. L., Belfort, M. B., Kleinman, K. P., Oken, E., & Gillman, M. W. (2009). Weight status in the first 6 months of life and obesity at 3 years of age. *Pediatrics*, 123(4), 1177–1183. <https://doi.org/10.1542/peds.2008-1149>

Temples, H. S. (2019). Breastfeeding Reduces Risk of Type 2 Diabetes in the (PETS). *Nursing Outlook*. 67(1), 115. <https://doi.org/10.1016/j.outlook.2018.12.026>

Thavagnanam, S., Fleming, J., Bromley, A., Shields, M. D., & Cardwell, C. R. (2008). A meta-analysis of the association between Caesarean section and childhood asthma. *Clinical and experimental allergy : journal of the British Society for Allergy and Clinical Immunology*, 38(4), 629–633. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2222.2007.02780.x>

Topal, S., Çınar, N. & Altınkaynak, S. (2016). Süt Çocukluğu Döneminde Beslenme. *Düzce Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Dergisi*, 6 (1), 63-70.

- Tribe, R. M., Taylor, P. D., Kelly, N. M., Rees, D., Sandall, J., & Kennedy, H. P. (2018). Parturition and the perinatal period: can mode of delivery impact on the future health of the neonate?. *The Journal of physiology*, 596(23), 5709–5722. <https://doi.org/10.1113/JP275429>
- Turnbaugh, P. J., Hamady, M., Yatsunenko, T., Cantarel, B. L., Duncan, A., Ley, R. E., Sogin, M. L., Jones, W. J., Roe, B. A., Affourtit, J. P., Egholm, M., Henrissat, B., Heath, A. C., Knight, R., & Gordon, J. I. (2009). A core gut microbiome in obese and lean twins. *Nature*, 457(7228), 480–484. <https://doi.org/10.1038/nature07540>
- Turroni, F., Milani, C., Duranti, S., Ferrario, C., Lugli, G. A., Mancabelli, L., van Sinderen, D., & Ventura, M. (2018). Bifidobacteria and the infant gut: an example of co-evolution and natural selection. *Cellular and molecular life sciences : CMLS*, 75(1), 103–118. <https://doi.org/10.1007/s00018-017-2672-0>
- Urbaniak, C., Angelini, M., Gloor, G. B., & Reid, G. (2016). Human milk microbiota profiles in relation to birthing method, gestation and infant gender. *Microbiome*, 4, 1. <https://doi.org/10.1186/s40168-015-0145-y>
- Ursell, L. K., Metcalf, J. L., Parfrey, L. W., & Knight, R. (2012). Defining the human microbiome. *Nutrition reviews*, 70 Suppl 1(Suppl 1), S38–S44. <https://doi.org/10.1111/j.1753-4887.2012.00493.x>
- Urushiyama, D., Suda, W., Ohnishi, E., Araki, R., Kiyoshima, C., Kurakazu, M., Sanui, A., Yotsumoto, F., Murata, M., Nabeshima, K., Yasunaga, S., Saito, S., Nomiyama, M., Hattori, M., Miyamoto, S., & Hata, K. (2017). Microbiome profile of the amniotic fluid as a predictive biomarker of perinatal outcome. *Scientific reports*, 7(1), 12171. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-11699-8>
- Valdes, A. M., Walter, J., Segal, E., & Spector, T. D. (2018). Role of the gut microbiota in nutrition and health. *BMJ (Clinical research ed.)*, 361, k2179. <https://doi.org/10.1136/bmj.k2179>
- Van Daele, E., Knol, J., & Belzer, C. (2019). Microbial transmission from mother to child: improving infant intestinal microbiota development by identifying the obstacles. *Critical reviews in microbiology*, 45(5-6), 613–648. <https://doi.org/10.1080/1040841X.2019.1680601>
- van de Wijkert, J. H., Borgdorff, H., Verhelst, R., Crucitti, T., Francis, S., Verstraelen, H., & Jaspers, V. (2014). The vaginal microbiota: what have we learned after a decade of molecular characterization?. *PLoS one*, 9(8), e105998. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0105998>
- van den Elsen, L. W. J., Garssen, J., Burcelin, R., & Verhasselt, V. (2019). Shaping the Gut Microbiota by Breastfeeding: The Gateway to Allergy Prevention?. *Frontiers in pediatrics*, 7, 47. <https://doi.org/10.3389/fped.2019.00047>
- van Nimwegen, F. A., Penders, J., Stobberingh, E. E., Postma, D. S., Koppelman, G. H., Kerkhof, M., Reijmerink, N. E., Dompeling, E., van den Brandt, P. A., Ferreira, I., Mommers, M., & Thijs, C. (2011). Mode and place of delivery, gastrointestinal microbiota, and their influence on asthma and atopy. *The Journal of allergy and clinical immunology*, 128(5), 948–55.e553. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2011.07.027>
- Victora, C. G., Bahl, R., Barros, A. J., França, G. V., Horton, S., Krasevec, J., Murch, S., Sankar, M. J., Walker, N., Rollins, N. C., & Lancet Breastfeeding Series Group (2016). Breastfeeding in the 21st century: epidemiology, mechanisms, and lifelong effect. *Lancet (London, England)*, 387(10017), 475–490. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)01024-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)01024-7)

Voerman, E., Santos, S., Patro Golab, B., Amiano, P., Ballester, F., Barros, H., Bergström, A., Charles, M. A., Chatzi, L., Chevrier, C., Chrousos, G. P., Corpeleijn, E., Costet, N., Crozier, S., Devereux, G., Eggesbø, M., Ekström, S., Fantini, M. P., Farchi, S., Forastiere, F., ... Jaddoe, V. W. V. (2019). Maternal body mass index, gestational weight gain, and the risk of overweight and obesity across childhood: An individual participant data meta-analysis. *PLoS medicine*, 16(2), e1002744. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1002744>

Walker W. A. (2017). The importance of appropriate initial bacterial colonization of the intestine in newborn, child, and adult health. *Pediatric research*, 82(3), 387–395. <https://doi.org/10.1038/pr.2017.111>

Walters, W. A., Xu, Z., & Knight, R. (2014). Meta-analyses of human gut microbes associated with obesity and IBD. *FEBS letters*, 588(22), 4223–4233. <https://doi.org/10.1016/j.febslet.2014.09.039>

Watt, S., Sword, W., Sheehan, D., Foster, G., Thabane, L., Krueger, P., & Landy, C. K. (2012). The effect of delivery method on breastfeeding initiation from the The Ontario Mother and Infant Study (TOMIS) III. *Journal of obstetric, gynecologic, and neonatal nursing : JOGNN*, 41(6), 728–737. <https://doi.org/10.1111/j.1552-6909.2012.01394.x> Weirich, A., & Hoffmann, G. F. (2005). Ernst Moro (1874-1951) --a great pediatric career started at the rise of university-based pediatric research but was curtailed in the shadows of Nazi laws. *Eur J Pediatr*. 164(10), 599–606. <https://doi.org/10.1007/s00431-005-1703-2>

WHO (World Health Organisation) (2023). *Breastfeeding 2023*. (25.05.2023 tarihinde <https://www.who.int/health-topics/breastfeeding> adresinden ulaşılmıştır).

Williams, H. C., & Grindlay, D. J. (2010). What's new in atopic eczema? An analysis of systematic reviews published in 2007 and 2008. Part 1. Definitions, causes and consequences of eczema. *Clinical and experimental dermatology*, 35(1), 12–15. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2230.2009.03733.x>

Yang, L., Sakandar, H. A., Sun, Z., Zhang, H. (2021). Recent advances of intestinal microbiota transmission from mother to infant. *Journal of functional foods*. 87, 104719. <https://doi.org/10.1016/j.jff.2021.104719>

Yassour, M., Jason, E., Hogstrom, L. J., Arthur, T. D., Tripathi, S., Siljander, H., Selvenius, J., Oikarinen, S., Hyöty, H., Virtanen, S. M., Ilonen, J., Ferretti, P., Pasolli, E., Tett, A., Asnicar, F., Segata, N., Vlamakis, H., Lander, E. S., Huttenhower, C., Knip, M., ... Xavier, R. J. (2018). Strain-Level Analysis of Mother-to-Child Bacterial Transmission during the First Few Months of Life. *Cell host & microbe*, 24(1), 146–154.e4. <https://doi.org/10.1016/j.chom.2018.06.007>

Beslenme ve Fiziksel Aktivite ile Mikrobiyota Modülasyonunun Obezite Üzerine Etkileri

Büşra DEMİRER¹
Musa GÜNEŞ²

Mikrobiyota ve Obezite

Obezite prevalansı dünya çapında gittikçe artmaktadır. Genetik yatkınlık önemli bir rol oynasa da obezitedeki bu artışın temel nedeni son yıllarda yaşam tarzındaki önemli değişikliklere bağlanmaktadır (Blaut, 2015). Bunların dışında son yıllarda bağırsak mikrobiyotasının obezite gelişimi üzerindeki etkisi ciddi anlamda tartışılmaktadır. Bağırsak mikrobiyotasının bileşenlerinin bağırsak fonksiyonunun düzenlenmesi, metabolizma, beslenme davranışı, bağışıklık fonksiyonu gibi çok çeşitli alanlarda önemli roller oynadığı bilinmektedir (Sommer & Bäckhed, 2013). Buna bağlı olarak bağırsak disbiyozunun ise obezite ile ilişkili olduğuna dair artan kanıtlar mevcuttur (Blaut, 2015; Cani & Van Hul, 2020; Maruvada & ark., 2017).

Bağırsak mikrobiyotasının obeziteyle ilişkisini değerlendirmek için mikroorganizmaların konakçıyla nasıl etkileşime girdiğini ve diyetle verilen metabolik tepkiye nasıl katıldığını anlamak oldukça önemlidir (Delzenne & Cani, 2011). Bu noktadaki en önemli aracı bileşiklerden biri kısa zincirli yağ asitleridir (KZYA). Bağırsaktaki karbonhidratların mikrobiyal fermentasyonu, KZYA'lerini (asetat, propiyonat, bütirat ve laktat) üretir. Bağırsak mikrobiyotası tarafından üretilen dolaylı besinler olarak kabul edilen KZYA'lar, enerji metabolizması, bağışıklık ve yağ dokusu genişlemesinin düzenlenmesinde rol oynamaktadır (Duncan & ark., 2009; Louis & Flint, 2009). KZYA'lerine ek olarak diğer moleküller, bağırsak mikropları tarafından salınabilir ve konakçı metabolizmasının düzenlenmesinde rol oynayabilir. Konjuge linoleik asitler gibi lipid metabolitleri, safra asitleri, metan gibi gazlar, lipopolisakkarit veya peptidoglikan spesifik reseptörlere bağlanır ve böylece genlerin ekspresyonunu ve/veya konakçı hücrelerin metabolik aktivitesini değiştirir. Bu sebeple bu bileşikler/aracılar bağırsak mikrobiyotası ile obezite gelişimi arasındaki mekanizmalarda rol oynayabilir (Clarke & ark., 2010; Devillard & ark., 2007; Sahakian, Jee & Pimentel, 2010; Swann & ark., 2011).

Bağırsak mikrobiyotası ile obezite arasındaki ilişkiye dair ilk çalışma genetik obez farelerde yapılmıştır. Obez farelerin mikrobiyotasının, zayıf yavrulara göre daha az *Bacteroidetes* ve daha fazla *Firmicutes* içermekte olduğu saptanmıştır (Ley & ark., 2005). Bu çalışma sonrasında bu iki filum ile obezite arasında nedensel ilişki incelenmeye başlanmıştır (Murphy & ark., 2010; Turnbaugh & ark., 2008). Yüksek yağlı diyetin ve obezitenin *Firmicutes* filumundan bakterilerin sayısını çoğalttığı tespit edilmiştir. Bu etkinin adiposit hücre boyutu ve sayısının artması ile ilgili olabileceği bildirilmiştir (Takemura, Okubo & Sonoyama, 2010). Bir çalışmada *Firmicutes* filumunun dinlenme enerji harcaması ile negatif korelasyona sahip olduğu ve aynı zamanda yağ kütlesi yüzdesi ile pozitif korelasyona sahip olduğu gösterilmiştir (Kocelak & ark., 2013). Çapraz geçişli bir klinik çalışmada, *Firmicutes*

¹ Arş. Gör., Karabük Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü

² Arş. Gör., Karabük Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Fizyoterapi ve Rehabilitasyon Bölümü

filum miktarındaki %20'lik bir artışın, enerji harcanmasında 150 kkal'lık bir artışla ilişkili olduğu gözlemlenmiştir (Jumpertz & ark., 2011).

Obezite ve bağırsak mikrobiyotası arasındaki ilişki iki yönlüdür. Bağırsak mikrobiyotası, mikrobiyota ile gastrointestinal kanaldaki hücreler arasındaki doğrudan etkileşim veya üretilen metabolitler ile uzak organlar arasındaki dolaylı etkileşim yoluyla obeziteyi teşvik edebilir. Altta yatan mekanizmalar, bağırsak mikrobiyotasının yağ depolaması, iştah, enerji harcanması, sirkadiyen ritim ve kronik inflamasyon üzerindeki etkilerini içerebilir ve bunların hepsi obeziteyi teşvik edebilir (Liu & ark., 2021).

Beslenme ve Mikrobiyota İlişkisi

Genetik, cinsiyet, yaş ve çeşitli çevresel faktörler insan bağırsak mikrobiyotasının bireyler arası değişkenliğine neden olmaktadır. Bu faktörler arasında beslenme alışkanlıkları bağırsak mikrobiyota kompozisyonunun şekillenmesinde değiştirilebilir, anahtar rol oynamaktadır (Bibbò & ark., 2016). Bu durum, terapötik beslenme stratejilerinin mikrobiyal çeşitliliği, kompozisyonu ve stabiliteyi manipüle etme potansiyelini göstermektedir (Leeming & ark., 2019). Bağırsak mikrobiyomu beslenme modifikasyonlarına oldukça hızlı bir şekilde yanıt vermektedir. Kısa süreli hayvansal kaynaklı veya bitki bazlı diyet modellerinin uygulanması mikrobiyal topluluk yapısını değiştirebilmekte ve mikrobiyal gen ifadesinde bireyler arası farklılıkları oluşturabilmektedir (Puljiz & ark., 2023). Yapılan çalışmalarda diyet müdahalesinden sonraki 24-48 saat içinde mikrobiyal kompozisyonda tür ve aile düzeyinde hızlı değişikliklerin yaşandığı gösterilmektedir (David & ark., 2014; Wu & ark., 2011). Yalnızca beslenme örüntüsü değil besin tüketim süresi/sıklığı da mikrobiyota üzerine etkilidir. Çünkü beslenme rejiminin kendisi, karaciğer ve bağırsak gibi periferik osilatörler üzerinde güçlü bir etkiye sahiptir. Bu nedenle, beslenme süresi ve sıklığının manipülasyonu bağırsak mikrobiyal kompozisyonunu ve fonksiyonunu ve dolaylı olarak konakçı sağlığını etkileyebilmektedir (Kaczmarek, Musaad & Holscher, 2017).

Diyet değişikliklerine mikrobiyotadaki hızlı değişikliğin geçici olduğunu savunan bazı çalışmalar da mevcuttur. Ancak özellikle uzun vadeli beslenme müdahalelerinin mikrobiyom üzerine etkilerinin değerlendirilebilmesi için gerekli insan çalışmalarının yetersizliği vurgulanmaktadır (Wilson & Situ, 2017). Ayrıca akut etkiye yönelik çalışmaların büyük bir kısmının besin bileşenlerine yönelik olduğu bilinmektedir. Besinlerin bir beslenme düzeni içerisinde tüketilmesi, karmaşık sinerjistik etkiler anlamına gelir ve bu, tek başına tek bir besin maddesinden daha büyük bir mikrobiyal etki yaratabilir. Bu sebeple besin bileşenlerine yönelik yapılan çalışma sonuçlarının yorumlanırken dikkatli olunması gerektiği, uzun vadeli etkinin göz ardı edilmemesi gerektiği düşünülmektedir (Leeming & ark., 2019).

Farklı Beslenme Modellerinin Mikrobiyota Üzerine Etkileri

Yaşanılan coğrafyanın bağırsak mikrobiyotasını etkilediği bilinmektedir. Bu duruma etki eden önemli bir faktör de farklı coğrafyalarda sürdürülen farklı beslenme modelleridir (Yatsunenko & ark., 2012). Bu noktada literatüre önemli düzeyde katkı sağlayan çalışmalardan birinde Avrupalı ve Afrikalı çocukların mikrobiyotaları değerlendirilmiştir. Afrikalı çocukların mikrobiyotalarındaki çeşitliliğin Avrupalı ve Batı diyetini temsil eden çocuklardan önemli ölçüde fazla olduğu saptanmıştır. Avrupa'da yaşayan çocukların bağırsak mikrobiyotalarında *Firmicutes* ve *Proteobacteria* miktarı; Afrika'da yaşayan çocuklarda *Prevotella*, *Xylanibacter* ve *Treponema* miktarı fazla bulunmuştur (De Filippo & ark., 2010). Benzer şekilde Tanzanya'nın Hadza bölgesinde yaşayan avcı-toplayıcı bireyler ile yapılan bir çalışmada bireylerin mikrobiyotalarındaki çeşitliliğin sanayileşmiş popülasyonlardakilerden daha fazla olduğu saptanmıştır (Smits & ark., 2017).

Farklı beslenme modellerinin mikrobiyota üzerindeki etkilerinin değerlendirildiği çok sayıda çalışma mevcuttur (Ma & ark., 2018; Muralidharan & ark., 2021; Xiao & ark., 2022). Bu kapsamda özellikle Akdeniz tipi beslenme modeli ile Batı tipi beslenme modellerinin kıyaslandığı çalışmalar yoğunluktadır. Akdeniz diyeti, sebze/meyve, tam tahıllar, kabuklu yemişlerden zengin, sınırlı kırmızı et tüketimi ile karakterize bir beslenme modelidir. Akdeniz diyeti doymuş yağ asitlerinden sınırlı, çoklu doymamış yağ asitlerinden nispeten zengindir ve bu durum mikrobiyota örüntüsü için önemlidir (Merra & ark., 2020). Bir hayvan çalışmasında diyetin yağ asidi bileşiminin mikrobiyota şekillenmesinde oldukça etkili olduğu bildirilmiştir (Huang & ark., 2013). İleriye dönük, randomize kontrollü bir çalışmada bir yıl boyunca Akdeniz diyeti ile beslenen 20 obez bireyin bağırsak mikrobiyomunda *Prevotella* cinsinin azaldığı, *Roseburia* ve *Oscillospira* cinslerinin arttığı saptanmıştır (Haro & ark., 2016). 153 sağlıklı yetişkin birey ile yürütülen bir çalışmada Akdeniz diyetine yüksek bağlılık gösterenlerin dışkılarında KZYA düzeylerinin daha yüksek olduğu, bunun sebebinin ise bağırsak mikrobiyotasındaki *Firmicutes* ve *Bacteroidetes* yoğunluğunun olabileceği bildirilmiştir (Francesca De & ark., 2016).

Yüksek yağ ve basit karbonhidrat oranı ile karakterize edilen Batı diyetinin mikrobiyota üzerine etkilerinin değerlendirildiği bir çalışmada, Batı diyetinin dislipideminin eşlik ettiği bir obez fenotipi tetiklediği saptanmıştır. Bu durum ise *Prevotella* ve *Anaerotruncus* gibi çeşitli bakteri türleri ile ilişkilendirilmiştir (de la Garza & ark., 2022). Batı diyetindeki bileşenlerden biri olan yüksek yağlı beslenmenin disbiyozise neden olduğu ve bağırsak geçirgenliğinde artış görüldüğü bildirilmektedir. Bağırsak geçirgenliğindeki artışın ise *Akkermansia muciniphila*, *Bifidobacterium spp.*, *Bacteroidetes spp.*, *Lactobacillus spp.* gibi bağırsak bariyerini destekleyen bakterilerin azalmasından kaynaklandığı ileri sürülmektedir (Malesza & ark., 2021).

Akdeniz diyeti ve Batı diyetinin dışında beslenme modellerinin mikrobiyota üzerine etkileri incelenmektedir. Düşük karbonhidrat ve yüksek yağ oranları ile karakterize ketojenik diyetin özellikle nörolojik sağlık için kullanıldığı bilinmektedir. Yapılan hayvan çalışmaları ketojenik diyetin bağırsak mikrobiyotasını modüle ederek nöron sağlığı üzerine pozitif etkilerinin olabileceğini göstermiştir (Ma & ark., 2018; Olson & ark., 2018). Ketojenik diyetin bağırsak mikrobiyotası için etkilerinin değerlendirildiği bir derlemede, olumlu/olumsuz etkilerin raporlandığı çalışmaların olduğu, dolayısıyla sonuçların heterojen dağıldığı tespit edilmiştir. Ketojenik diyetin bağırsak mikrobiyotasını etkilediği gösterilmektedir ancak hangi taksonların en çok etkilendiği henüz net değildir (Paoli & ark., 2019). Çalışmalar vegan diyet modelinin de mikrobiyota üzerine etkisini değerlendirmiştir. Tamamen bitki bazlı bir beslenme modeli olan vegan diyetinde özellikle lifli besinler aracılığı ile *Prevotella / Bacteroides* oranının arttığı bildirilmektedir. Genel olarak *Prevotella* türleri, Asya, Afrika ve Güney Amerika toplumlarında olduğu gibi, bitki bazlı bileşiklerin yüksek miktarda tüketildiği bireylerde daha bol bulunurken, *Bacteroides*, yüksek düzeyde hayvansal besin içeren Batı toplumlarındaki popülasyonlarda daha yüksektir (Campaniello & ark., 2022). Fermente edilebilir diyet liflerinin bağırsak bakteri metabolizması için substrat görevi gördüğü ve liflerin metabolizmasındaki son basamak bileşiklerinin, bağırsak epitel hücreleri tarafından enerji substratları olarak kullanılan asetat, propiyonat ve bütirat gibi KZYA'ları olduğu bilinmektedir. Bunlar, plazma kolesterol seviyesinin azalması, glikoz toleransının ve insülin duyarlılığının artması, *Enterobacteriaceae* patojenlerine karşı biyoaktivite gösterme, su ve sodyumun emilimi ve anti-inflamatuar etkiler gibi bir dizi pozitif etkiye sahiptir ve vegan diyet modeli ile bağırsak mikrobiyota modülasyonunu sağlayabilirler (Campaniello & ark., 2022; Simpson & Campbell, 2015). Bağırsak mikrobiyotasının pozitif modülasyonu için bir diğer önemli nokta, vegan diyetlerinde yüksek miktarlarda bulunan polifenollerdir. Polifenollerin *Lactobacillus spp.* ve *Bifidobacterium spp.* artışına sebep olduğu bildirilmektedir (Tomova & ark., 2019).

Beslenme ile Modüle Edilen Mikrobiyotanın Obezite Üzerine Etkisi

Beslenmenin obezite tedavisinde oldukça etkili bir değiştirilebilir çevresel faktör ve aracı olduğu iyi bilinmektedir. Beslenme pek çok farklı mekanizma aracılığıyla obezite tedavisinde etki edebilmektedir ve bu mekanizmalardan birisi de bağırsak mikrobiyotasının modülasyonudur (Merra & ark., 2020). Besin bileşenlerinin tek tek mikrobiyota modülasyonu ile obeziteye etkisi değerlendirilmektedir ancak önemli olan günlük beslenme rutininde kompleks halde tüketilen besinlerin mikrobiyota aracılığıyla obeziteye etki edip etmediğinin anlaşılmasıdır.

Akdeniz diyetinin, obezite başta olmak üzere pek çok kronik hastalık tedavisi için de önerilen, sağlığa faydalı bir beslenme modeli olduğu bilinmektedir. Akdeniz diyet bileşenleri de tek tek obezite üzerine olumlu etkilere sahiptir ve bu aracı mekanizmalardan birisi de bağırsak mikrobiyotasını modüle etmesi ve obeziteyi önlemede yardımcı olmasıdır (Francesca De & ark., 2016). Obez bireylere 8 hafta boyunca uygulanan Akdeniz diyeti sonrasında bireylerin bağırsaklarında lif parçalayıcı *Faecalibacterium prausnitzii*'nin ve bütirat metabolizmasıyla bağlantılı mikrobiyal karbonhidrat parçalanmasıyla ilgili genlerin düzeylerinin arttığı saptanmıştır (Meslier & ark., 2020). Bir başka çalışmada, Akdeniz diyetinin bir yıl boyunca yirmi obez erkekte *Prevotella*'yı azalttığı ve *Oscillospira* ve *Roseburia*'yı arttırdığı gözlenmiştir (Haro & ark., 2016). Buradaki nedensel ilişkiler incelendiğinde ise, *Roseburia* 'nın bütirat ürettiği böylece mikrobiyal homeostazise ve inflamasyonun azaltılmasına katkıda bulunduğu saptanmıştır (Konikoff & Gophna, 2016; Tamanai-Shacoori & ark., 2017).

Mikrobiyotanın beslenme ile modülasyonu denilince ilk akla gelen besin gruplarından biri prebiyotiklerdir. Prebiyotikler, kolondaki bir veya sınırlı sayıda bakterinin büyümesini veya aktivitesini seçici olarak uyarak konakçıya fayda sağlayan, konakçı sağlığını iyileştirebilen, sindirilmeyen besin bileşenleridir (Holscher, 2017). Prebiyotik besin bileşenlerinden olan inülin tipi fruktanların iştah ve vücut ağırlık kontrolünü sağlayarak obezite üzerinde olumlu etki gösterebileceği bildirilmektedir. Yapılan bir randomize kontrollü çalışmada 12 hafta boyunca diyet ek 21 g oligofruktoz alan obez bireylerin plasebo grubuna kıyasla daha fazla ağırlık kaybettiği, iştah hormonları üzerinde de olumlu etki gösterdiği bildirilmiştir (Parnell & Reimer, 2009). Yakın tarihli bir klinik çalışmada galaktooligosakkarit alımının özellikle *Bifidobacterium* ve *Lactobacillus* olmak üzere olumlu sağlık etkileriyle ilişkili bağırsak bakterilerinin miktarını artırdığı saptanmıştır (Sergeev & ark., 2020). Bunun dışında bir dizi hayvan çalışmasında da prebiyotik alımının hem iştah hormonları üzerinden hem de antilipidemik etki ile obezite üzerinde olumlu etki gösterdiği bildirilmiştir (Cani & ark., 2005; Cani & ark., 2009; Daubioul & ark., 2002).

Sonuç olarak, bağırsak mikrobiyotası üzerindeki çevresel etkiler göz önüne alındığında, beslenme, mikrobiyal topluluk üyeliğini, çeşitliliğini, kalıplarını ve yapısını etkileyen en önemli faktörlerden biridir ve bu da özellikle obez konakçıda obezitenin çeşitli metabolik parametrelerini etkileyebilir. Dirençli nişastalar, prebiyotik besinler gibi mikrobiyota hedefli tedavilerdeki son gözlemler, özellikle obezite ve obezitenin sebep olduğu metabolik bozuklukları önlemek ve tedavi etmek adına önemli stratejiler olduğunu göstermektedir (Maruvada & ark., 2017).

Egzersiz ve Mikrobiyota İlişkisi

Bağırsak mikrobiyota bileşimi ve işlevlerinde bozulma, bireylerin metabolizmasını etkilemekte ve hastalık gelişiminde rol oynamaktadır (Quiroga & ark., 2020; Ribeiro & ark., 2022). Egzersizin mikrobiyota üzerindeki etkisi kapsamlı bir şekilde incelenmiştir ve son zamanlarda yapılan birçok çalışmanın odak noktası olmuştur (Aya & ark., 2021; Cerdá & ark., 2016; Mitchell & ark., 2019; Monda & ark., 2017). Genel olarak, kolon sağlığını iyileştirdiği

ve yararlı bakteri topluluklarında artış sağladığı gösterilmiştir (Evans, Morris & Marchesi, 2013). Ek olarak bağışıklık temelli ve kronik hastalıklarda bağırsak mikrobiyotasını olumlu yönde kontrol edebildiği belirtilmektedir (Aragón-Vela & ark., 2021). Yapılan bir sistematik derleme çalışması egzersizin mikrobiyota üzerinde olumlu bir etki yarattığı ve *Roseburia hominis*, *Faecalibacterium pausnitzii* ve *Ruminococcaceae* gibi bütirat üreten bakterilerde artış sağladığını bildirmiştir (Mitchell & ark., 2019). Ek olarak egzersiz, gastrointestinal sistemdeki geçici dışkı süresini de azaltabilir, bu da patojenlerin gastrointestinal mukus tabakasıyla ve dolayısıyla dolaşım sistemiyle temasını azaltmaktadır (Allen & ark., 2018). Bu sonuçlarla uyumlu olarak Bressa ve arkadaşları kısa dozlarda sürekli olarak yapılan fiziksel aktivitenin bağırsak mikrobiyotasındaki sağlığı teşvik eden bakteri miktarını (*Bifidobacterium spp.*, *Akkermansia muciniphila*, *Roseburia hominis* ve *Faecalibacterium prausnitzii*) artırabileceğini göstermiştir. Diğer yandan, hareketsiz bir yaşam tarzı, bağırsak mikrobiyota çeşitliliğinin önemli derecede azalması ve daha az yoğun bir mikrobiyal ağ yapısı ile ilişkili olduğu saptanmıştır (Bressa & ark., 2017). Hareketsiz bireylerle karşılaştırıldığında, sporcular ve fiziksel olarak aktif bireylerin daha fazla dışkı mikrobiyal çeşitliliği ve *Akkermansia*, *Veillonella* ve *Prevotella* gibi daha sağlıklı ilişkili mikrobiyal cinslere sahip olduğu belirtilmiştir (Barton & ark., 2018).

Egzersizin bağırsak mikrobiyotasını modüle etmesini sağlayan potansiyel mekanizmalar bağırsak mikrobiyom bileşimi modülasyonunun yanı sıra, immünolojik sistemle olan yakın ilişki olarak gösterilmiştir (Cerdá & ark., 2016). Yapılan çalışmalar, egzersizin bağırsak lenfositlerindeki temel antioksidan enzimleri (katalaz ve glutatyon peroksidaz), anti-inflamatuar sitokinleri ve antiapoptotik proteinleri artırdığını, proinflamatuar sitokinler (TNF- α ve IL-17), proapoptotik proteinler (kaspaz 3 ve 7) ve bağırsak iltihabını azalttığını göstermiştir (Hoffman-Goetz & ark., 2010; Packer & Hoffman-Goetz, 2012). Ancak bu alanda klinik insan araştırmaları sınırlıdır ve egzersizin bağırsak mikrobiyotası üzerindeki etkilerinin altında yatan mekanizmalara dair bilgi hala hayvan modellerine dayanmaktadır. Bu kapsamda yapılan bir çalışmada Allen ve arkadaşları dayanıklılık egzersizleri sonucu obezlerde *Faecalibacterium*'da bir azalma ve *Bacteroides* ve *Collinsella* popülasyonlarında bir artış olduğunu belirlemiştir (Allen & ark., 2018). Benzer şekilde Mahdieh ve arkadaşları 10 hafta boyunca aerobik egzersiz yapan (haftada 3 seans, 30-45 dakika süren) obez 18 kadında *Bifidobacterium* sayısında iyileşme olduğunu bildirmiştir (Mahdieh & ark., 2023). Başka bir çalışmada da obez çocuklarda 12 hafta boyunca kombine aerobik ve direnç egzersizi ile zararlı bir mikrobiyota profilinin değiştirildiği gösterilerek, egzersiz müdahalesinin değeri vurgulanmaktadır (Quiroga & ark., 2020). Bu sonuçlar egzersizin mikrobiyota biyoçeşitliliğini artırdığını ve yararlı mikroorganizmaların artışı ile ilişkili olduğunu göstermektedir.

Obezite Regülasyonunda Egzersiz ve Mikrobiyota İlişkisi

Bağırsak mikrobiyotası ile yaşam tarzı arasında yakın bir ilişki olduğu ve aktif bir yaşam tarzının mikrobiyotanın kalitesini artırabileceği öne sürülmektedir. Bu anlamda obezite, *Bacteroidetes/Firmicutes* oranının daha düşük olması, bağırsak mikrobiyotasının çeşitliliğindeki azlık ve zenginliği ile ilişkilidir (Crovesy, Masterson & Rosado, 2020). Bu nedenle, hayvan ve hücre çalışmaları ile tamamlanan son epidemiyolojik ve fizyolojik çalışmalardan elde edilen verilere göre, mikrobiyal toplulukların, diğer çevresel faktörlerin yanı sıra, fiziksel aktivite veya egzersizden doğrudan veya dolaylı olarak etkilenebileceği görülmektedir. (Aragón-Vela & ark., 2021; Fan & Pedersen, 2021; Ribeiro & ark., 2022).

Obezite genellikle bağırsak fonksiyon düzensizliği, değişen bağırsak mikrobiyotası ve iştah düzensizliği ile ilişkilendirilmiştir (Bliss & Whiteside, 2018). Ayrıca vücutta beyin-bağırsak aksı bağlantısı ile önemli bir etkiye sahip olan mikrobiyotaların, aşırı yağ birikimi nedeniyle regülasyonunun bozulduğu bilinmektedir (Ribeiro & ark., 2022). Egzersiz, yağ

metabolizması üzerinde etkili olduğundan mikrobiyota ile ilişkisi de önem arz etmektedir. Yapılan çalışmalar, fiziksel aktivitenin obezitenin fizyolojik sonuçlarını hafifletebileceğini ve bunun da mikrobiyota-bağırsak-beyin ekseninin modülasyonu ile ilişkili olabileceğini göstermiştir (Dalton, Mermier & Zuhl, 2019; Oppert & ark., 2021).

KZYA'ları, enerji harcamasını ve yağ oksidasyonunu artırarak obezitenin enerji dengesine aracılık edebilmektedir (Gao & ark., 2009). Ayrıca, KZYA bağırsak mikrobiyotası ile beyin arasındaki iletişimin "köprüsü" gibi görünmektedir (Silva, Bernardi & Frozza, 2020). Bu iletişim nedeniyle bağırsak mikrobiyotasının hipotalamustaki inflamasyonu düzenlediği, iştah kontrolü ve obezite tedavisinin yollarından biri olduğuna inanılmaktadır (Heiss & ark., 2021). Bu kapsamda yapılan bir çalışmada obez çocuklarda, 12 haftalık kuvvet ve dayanıklılık egzersizi kombinasyonunun, obezitenin neden olduğu mikrobiyotadaki değişiklikleri nötralize ettiği ve *Proteobacteria phylum* ve *Gammaproteobacteria* sınıfını azalttığı gösterilmiştir. Bu egzersiz eğitimi ile aynı zamanda *Blautia*, *Dialister* ve *Roseburia* gibi bazı cinslerin ve KZYA'larının sağlıklı çocuklarla benzer düzeye gelmesinin sağlandığı belirtilmiştir (Quiroga & ark., 2020). Ayrıca Allen ve arkadaşları bağırsak mikrobiyotasının ve KZYA'larının egzersize bağlı modülasyonunun, obezitesi olan bireylerde 6 haftalık aerobik egzersiz sonrasında VO_{2max} 'taki değişikliklerle ilişkili olduğunu bildirmiştir (Allen & ark., 2018). Hayvan modelleri ile yapılan bir çalışmada ise, egzersiz ile fekal bütirat seviyesinde artış olduğu ve bu durumun bütirat üreten bakterilerdeki değişikliklerle ilişkili olduğu belirtilmiştir (Matsumoto & ark., 2008). Dolayısıyla egzersiz, mikrobiyota profilindeki çeşitli değişiklikler aracılığıyla KZYA'lerinin üzerinde rol oynayarak mikrobiyota-bağırsak-beyin aksı üzerinden obezitede etkili olmaktadır (Ribeiro & ark., 2022).

Egzersiz aynı zamanda iştah kontrolü üzerinden de obeziteyle ilişkilidir. Obezite, nesfatin-1, oksintomodulin, kolesistokinin (CCK), glukagon benzeri peptit 1 (GLP-1), pankreatik polipeptit (PP) ve peptit YY (PYY) gibi besin alımını azalttığı bilinen çeşitli peptitlerin veya bunların reseptörlerinin regülasyonunu bozabilir (Ghanemi, Yoshioka & St-Amand, 2021). Obezite, bu molekülleri değiştirerek hipotalamusa yetersiz sinyal gönderilmesine yol açarak hipotalamik fonksiyon bozukluğuna ve enerji dengesizliğine neden olur (Dionysopoulou & ark., 2021). Egzersizin akut veya kronik etkileri iştah ile ilişkilidir (Costa & ark., 2017; Douglas & ark., 2016). Akut egzersiz açılmış grelini baskılar ve GLP-1 ile PYY'yi artırmaktadır. Bu durum tokluk kontrolüyle ilişkilendirilmektedir (Douglas & ark., 2016). Benzer şekilde hayvan modeliyle yapılan bir deney, akut bir egzersiz sonrasında koşu mesafesi ve zamana bağlı olarak ghrelin düzeylerinin arttığını göstermiştir (Mani & ark., 2018). Ayrıca, tokluk durumunu optimize eden akut egzersiz sonrasında CCK'nın arttığı da gösterilmiştir (Tolentino & ark., 2021). Ek olarak aerobik egzersizlerin aşırı kilolu ve obez yetişkinlerde tokluğun arttırılmasında dirençli egzersize kıyasla daha etkili olabildiği de belirtilmektedir (Guelfi, Donges & Duffield, 2013). Egzersiz aynı zamanda Tight-junction (TJ) proteinleri yoluyla bağırsak bütünlüğünü de değiştirebilmektedir. Obezite sonucu disbiyozis, TJ proteinlerini (zonulinler, okludin ve klaudin) etkilemekte ve bağırsak geçirgenliğini azaltmaktadır. Fiziksel antrenmanın dolaşımdaki lipopolisakkaritlerin konsantrasyonunu azaltmanın yanı sıra zonulin, claudin gibi proteinlerin ekspresyonunu arttırdığı, dolayısıyla bağırsak bariyeri üzerinde koruyucu bir etkiye sahip olduğu gösterilmektedir (Shin & ark., 2020). Ayrıca maksimum iş yükünün %70'inde bir saatten fazla süren dayanıklılık antrenmanı bağırsak geçirgenliğinin artmasına yol açmaktadır (Costa & ark., 2017). Egzersiz villus kalınlığı, yüksekliği ve kriptaların derinliği ile sıkı bağlantılar yoluyla bağırsak bütünlüğünü iyileştirir ve obezitenin bağırsak mikrobiyotası üzerindeki etkisini azaltır. Dolayısıyla uygulanan doza bağlı olarak egzersiz, mikrobiyota fonksiyonunun optimal regülasyonunu sağlar ve mikrobiyota-beyin-bağırsak ekseninde obeziteye antagonistik bir etki oluşturabilir (Ribeiro & ark., 2022).

Egzersiz ve fiziksel aktivite ile obez bireylerde bağırsak mikrobiyotasında değişikliğe yol açabileceği düşünülen bir diğer mekanizma ise vücut ağırlık kaybıdır. Bağırsak mikrobiyotasının bileşimi, obezitenin ilerlemesini etkileyen sistemik metabolik homeostaz ve yağlanma ile doğrudan bağlantılıdır (Crovesy, Masterson & Rosado, 2020). Ayrıca depolama ve enerji harcamasının etkinliği mikrobiyota kompozisyonuna bağlı olduğundan, bağırsak mikrobiyotasının obezitede önemli bir rolü vardır (Quiroga & ark., 2020). Egzersiz eğitimi ve fiziksel aktivite ile obez bireylerde enerji harcamasının artırılarak lipolizin aktive edilmesi, dolayısıyla yağ kütlelerinin azalması ve negatif enerji dengesinin korunması sağlanmaktadır (Pedersen & Saltin, 2015). Bu sayede bağırsak mikrobiyota regülasyonunun sağlanması ve çeşitliliğin sürdürülmesi desteklenmektedir (Aragón-Vela & ark., 2021). Ayrıca disbiyotik bağırsak mikrobiyotasının, endotoksinlerin, özellikle de lipopolisakkaritlerin salınması yoluyla kronik düşük dereceli inflamasyonu ve insülin direncini teşvik ettiği öne sürülmekte ve daha yüksek obezite riskiyle ilişkili proinflamatuvar sitokinlerin artmasına neden olduğu belirtilmektedir (Motiani & ark., 2020). Obezitenin neden olduğu kronik düşük dereceli inflamasyonun uyarılmasına dair etkisi bağırsak-mikrobiyota-beyin eksenindeki ilişkiye dayanmaktadır (Ribeiro & ark., 2022). Egzersiz ve fiziksel aktivite ise obezitenin yol açtığı kronik inflamasyonun azalmasına yol açmaktadır. Bu etkisini inflamatuvar sinyal yollarının azaltılmasını sağlayarak ve kas kasılması ile salınan myokinlerin etkisiyle göstermektedir (Quiroga & ark., 2020). Dolayısıyla egzersizin bağırsak inflamasyonunu azalttığı ve bağırsak mikrobiyota profilini değiştirdiği gösterilmiştir (Motiani & ark., 2020). Aynı zamanda bağırsak-mikrobiyota-beyin ekseninde fiziksel aktivitenin anti-inflamatuvar etki gösterdiği belirtilmektedir. Bu durum obez bireylerde mikrobiyota etkisi ile iştahın düzenlenmesini sağlayarak egzersizin etkinliğini göstermektedir (Ribeiro & ark., 2022). Dolayısıyla fiziksel aktivite ve egzersiz mikrobiyal çeşitliliği artırabilmekte ve obezitede *Firmicutes/Bacteroidetes* oranını artırabilmektedir. Görülen bu etkilerin obezite ilerlemesini nötralize edebileceği ve vücut ağırlığını azaltabileceği belirtilmektedir (Aragón-Vela & ark., 2021).

Sonuç

Literatür değerlendirildiğinde, obez bireylerin mikrobiyotalarında spesifik değişikliklerin meydana geldiği görülmektedir. Bu değişikliklerin ise beslenme ve fiziksel aktivite gibi yaşam tarzı değişiklikleri ile modüle edilebildiği bildirilmektedir. Özellikle çeşitli beslenme müdahalelerinin obez bireylerde hem bağırsak mikrobiyotasında hem de metabolik yollarda önemli değişikliklere yol açabileceği sonucuna varılmaktadır. Bu etkiler sadece müdahalenin türüne bağlı değil, aynı zamanda süresine ve eşlik eden kalori kısıtlamasının varlığına da bağlı olduğu bilinmelidir. Hem beslenme hem fiziksel aktivitenin iştah hormonları, enerji dengesi, yağ oksidasyonu ve ağırlık kaybı gibi bir dizi mekanizma üzerinden mikrobiyotayı modüle ettiği ve obezite için etkili tedavi stratejileri olduğu sonucuna varılmaktadır. Ancak yine de hangi beslenme/egzersiz türünün, süresinin, hangi popülasyonda ne düzeyde etki ettiğine yönelik kesin kanıtlar için çok sayıda çalışmaya ihtiyaç olduğu unutulmamalıdır.

Kaynaklar

- Allen, J. M., Mailing, L. J., Niemi, G. M., Moore, R., Cook, M. D., White, B. A., Holscher, H. D., & Woods, J. A. (2018). Exercise Alters Gut Microbiota Composition and Function in Lean and Obese Humans. *Medicine and Science in Sports and Exercise*, 50(4), 747–757. Doi: 10.1249/MSS.0000000000001495
- Aragón-Vela, J., Solis-Urra, P., Ruiz-Ojeda, F. J., Álvarez-Mercado, A. I., Olivares-Arancibia, J., & Plaza-Díaz, J. (2021). Impact of Exercise on Gut Microbiota in Obesity. *Nutrients*, 13(11), 3999. Doi: 10.3390/nu13113999
- Aya, V., Flórez, A., Perez, L., & Ramírez, J. D. (2021). Association between physical activity and changes in intestinal microbiota composition: A systematic review. *PloS One*, 16(2), e0247039. Doi: 10.1371/journal.pone.0247039
- Barton, W., Penney, N. C., Cronin, O., Garcia-Perez, I., Molloy, M. G., Holmes, E., Shanahan, F., Cotter, P. D., & O'Sullivan, O. (2018). The microbiome of professional athletes differs from that of more sedentary subjects in composition and particularly at the functional metabolic level. *Gut*, 67(4), 625–633. Doi: 10.1136/gutjnl-2016-313627
- Bibbò, S., Ianiro, G., Giorgio, V., Scaldaferri, F., Masucci, L., Gasbarrini, A., & Cammarota, G. (2016). The role of diet on gut microbiota composition. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 20(22), 4742-4749.
- Bliss, E. S., & Whiteside, E. (2018). The Gut-Brain Axis, the Human Gut Microbiota and Their Integration in the Development of Obesity. *Frontiers in Physiology*, 9, 900. Doi: 10.3389/fphys.2018.00900
- Blaut, M. (2015). Gut microbiota and energy balance: role in obesity. *Proceedings of the Nutrition Society*, 74(3), 227-234. Doi: 10.1017/S0029665114001700
- Bressa, C., Bailén-Andrino, M., Pérez-Santiago, J., González-Soltero, R., Pérez, M., Montalvo-Lominchar, M. G., Maté-Muñoz, J. L., Domínguez, R., Moreno, D., & Larrosa, M. (2017). Differences in gut microbiota profile between women with active lifestyle and sedentary women. *PloS One*, 12(2), e0171352. Doi: 10.1371/journal.pone.0171352
- Campaniello, D., Corbo, M. R., Sinigaglia, M., Speranza, B., Racioppo, A., Altieri, C., & Bevilacqua, A. (2022). How Diet and Physical Activity Modulate Gut Microbiota: Evidence, and Perspectives. *Nutrients*, 14(12). Doi: 10.3390/nu14122456
- Cani, P. D., Neyrinck, A. M., Maton, N., & Delzenne, N. M. (2005). Oligofructose promotes satiety in rats fed a high-fat diet: involvement of glucagon-like peptide-1. *Obesity research*, 13(6), 1000-1007.
- Cani, P. D., Possemiers, S., Van de Wiele, T., Guiot, Y., Everard, A., Rottier, O., . . . Lambert, D. M. (2009). Changes in gut microbiota control inflammation in obese mice through a mechanism involving GLP-2-driven improvement of gut permeability. *Gut*, 58(8), 1091-1103.
- Cani, P. D., & Van Hul, M. (2020). Gut microbiota and obesity: causally linked? *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*, 14(6), 401-403. Doi: 10.1080/17474124.2020.1758064
- Cerdá, B., Pérez, M., Pérez-Santiago, J. D., Tornero-Aguilera, J. F., González-Soltero, R., & Larrosa, M. (2016). Gut Microbiota Modification: Another Piece in the Puzzle of the Benefits of Physical Exercise in Health?. *Frontiers in Physiology*, 7, 51. Doi: 10.3389/fphys.2016.00051

Clarke, T. B., Davis, K. M., Lysenko, E. S., Zhou, A. Y., Yu, Y., & Weiser, J. N. (2010). Recognition of peptidoglycan from the microbiota by Nod1 enhances systemic innate immunity. *Nature medicine*, 16(2), 228-231.

Costa, R. J. S., Snipe, R. M. J., Kitic, C. M., & Gibson, P. R. (2017). Systematic review: exercise-induced gastrointestinal syndrome-implications for health and intestinal disease. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, 46(3), 246–265. Doi: 10.1111/apt.14157

Crovesy, L., Masterson, D., & Rosado, E. L. (2020). Profile of the gut microbiota of adults with obesity: a systematic review. *European Journal of Clinical Nutrition*, 74(9), 1251–1262. Doi: 10.1038/s41430-020-0607-6

Dalton, A., Mermier, C., & Zuhl, M. (2019). Exercise influence on the microbiome-gut-brain axis. *Gut Microbes*, 10(5), 555–568. Doi: 10.1080/19490976.2018.1562268

Daubioul, C., Rousseau, N., Demeure, R., Gallez, B., Taper, H., Declerck, B., & Delzenne, N. (2002). Dietary fructans, but not cellulose, decrease triglyceride accumulation in the liver of obese Zucker fa/fa rats. *The Journal of nutrition*, 132(5), 967-973.

David, L. A., Materna, A. C., Friedman, J., Campos-Baptista, M. I., Blackburn, M. C., Perrotta, A., . . . Alm, E. J. (2014). Host lifestyle affects human microbiota on daily timescales. *Genome Biol*, 15(7), R89. Doi: 10.1186/gb-2014-15-7-r89

De Filippo, C., Cavalieri, D., Di Paola, M., Ramazzotti, M., Poullet, J. B., Massart, S., . . . Lionetti, P. (2010). Impact of diet in shaping gut microbiota revealed by a comparative study in children from Europe and rural Africa. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 107(33), 14691-14696. Doi: 10.1073/pnas.1005963107

de la Garza, A. L., Martínez-Tamez, A. M., Mellado-Negrete, A., Arjonilla-Becerra, S., Peña-Vázquez, G. I., Marín-Obispo, L. M., & Hernández-Brenes, C. (2022). Characterization of the Cafeteria Diet as Simulation of the Human Western Diet and Its Impact on the Lipidomic Profile and Gut Microbiota in Obese Rats. *Nutrients*, 15(1). Doi: 10.3390/nu15010086

Delzenne, N. M., & Cani, P. D. (2011). Interaction Between Obesity and the Gut Microbiota: Relevance in Nutrition. *Annual Review of Nutrition*, 31(1), 15-31. Doi: 10.1146/annurev-nutr-072610-145146

Devillard, E., McIntosh, F. M., Duncan, S. H., & Wallace, R. J. (2007). Metabolism of linoleic acid by human gut bacteria: different routes for biosynthesis of conjugated linoleic acid. *Journal of bacteriology*, 189(6), 2566-2570.

Dionysopoulou, S., Charmandari, E., Bargiota, A., Vlahos, N., Mastorakos, G., & Valsamakis, G. (2021). The Role of Hypothalamic Inflammation in Diet-Induced Obesity and Its Association with Cognitive and Mood Disorders. *Nutrients*, 13(2), 498. Doi: 10.3390/nu13020498

Douglas, J. A., Deighton, K., Atkinson, J. M., Sari-Sarraf, V., Stensel, D. J., & Atkinson, G. (2016). Acute Exercise and Appetite-Regulating Hormones in Overweight and Obese Individuals: A Meta-Analysis. *Journal of Obesity*, 2016, 2643625. Doi: 10.1155/2016/2643625

D'Souza, A. C., Lau, K. J., & Phillips, S. M. (2022). Exercise in the maintenance of weight loss: health benefits beyond lost weight on the scale. *British Journal of Sports Medicine*, 56(13), 771–772. Doi: 10.1136/bjsports-2021-104754

Duncan, S. H., Louis, P., Thomson, J. M., & Flint, H. J. (2009). The role of pH in determining the species composition of the human colonic microbiota. *Environmental microbiology*, 11(8), 2112-2122.

Evans, J. M., Morris, L. S., & Marchesi, J. R. (2013). The gut microbiome: the role of a virtual organ in the endocrinology of the host. *The Journal of Endocrinology*, 218(3), R37–R47. Doi: 10.1530/JOE-13-0131

Fan, Y., & Pedersen, O. (2021). Gut microbiota in human metabolic health and disease. *Nature reviews. Microbiology*, 19(1), 55–71. Doi: 10.1038/s41579-020-0433-9

Francesca De, F., Nicoletta, P., Lucia, V., Ian, B. J., Antonietta La, S., Luca, L., . . . Danilo, E. (2016). High-level adherence to a Mediterranean diet beneficially impacts the gut microbiota and associated metabolome. *Gut*, 65(11), 1812. Doi: 10.1136/gutjnl-2015-309957

Gao, Z., Yin, J., Zhang, J., Ward, R. E., Martin, R. J., Lefevre, M., Cefalu, W. T., & Ye, J. (2009). Butyrate improves insulin sensitivity and increases energy expenditure in mice. *Diabetes*, 58(7), 1509–1517. Doi: 10.2337/db08-1637

Ghanemi, A., Yoshioka, M., & St-Amand, J. (2021). Obesity as a Neuroendocrine Reprogramming. *Medicina*, 57(1), 66. Doi: 10.3390/medicina57010066

Guelfi, K. J., Donges, C. E., & Duffield, R. (2013). Beneficial effects of 12 weeks of aerobic compared with resistance exercise training on perceived appetite in previously sedentary overweight and obese men. *Metabolism: Clinical and Experimental*, 62(2), 235–243. Doi: 10.1016/j.metabol.2012.08.002

Haro, C., Montes-Borrego, M., Rangel-Zúñiga, O. A., Alcalá-Díaz, J. F., Gómez-Delgado, F., Pérez-Martínez, P., . . . Pérez-Jiménez, F. (2016). Two Healthy Diets Modulate Gut Microbial Community Improving Insulin Sensitivity in a Human Obese Population. *J Clin Endocrinol Metab*, 101(1), 233-242. Doi: 10.1210/jc.2015-3351

Heiss, C. N., Mannerås-Holm, L., Lee, Y. S., Serrano-Lobo, J., Håkansson Gladh, A., Seeley, R. J., Drucker, D. J., Bäckhed, F., & Olofsson, L. E. (2021). The gut microbiota regulates hypothalamic inflammation and leptin sensitivity in Western diet-fed mice via a GLP-1R-dependent mechanism. *Cell Reports*, 35(8), 109163. Doi: 10.1016/j.celrep.2021.109163

Hoffman-Goetz, L., Pervaiz, N., Packer, N., & Guan, J. (2010). Freewheel training decreases pro- and increases anti-inflammatory cytokine expression in mouse intestinal lymphocytes. *Brain, Behavior, and Immunity*, 24(7), 1105–1115. Doi: 10.1016/j.bbi.2010.05.001

Holscher, H. D. (2017). Dietary fiber and prebiotics and the gastrointestinal microbiota. *Gut Microbes*, 8(2), 172-184. Doi: 10.1080/19490976.2017.1290756

Huang, E. Y., Leone, V. A., Devkota, S., Wang, Y., Brady, M. J., & Chang, E. B. (2013). Composition of dietary fat source shapes gut microbiota architecture and alters host inflammatory mediators in mouse adipose tissue. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*, 37(6), 746-754. Doi: 10.1177/0148607113486931

Jumpertz, R., Le, D. S., Turnbaugh, P. J., Trinidad, C., Bogardus, C., Gordon, J. I., & Krakoff, J. (2011). Energy-balance studies reveal associations between gut microbes, caloric load, and nutrient absorption in humans. *Am J Clin Nutr*, 94(1), 58-65. Doi: 10.3945/ajcn.110.010132

Kaczmarek, J. L., Musaad, S. M., & Holscher, H. D. (2017). Time of day and eating behaviors are associated with the composition and function of the human gastrointestinal microbiota. *Am J Clin Nutr*, 106(5), 1220-1231. Doi: 10.3945/ajcn.117.156380

Kocelak, P., Zak-Gołab, A., Zahorska-Markiewicz, B., Aptekorz, M., Zientara, M., Martirosian, G., . . . Olszanecka-Glinianowicz, M. (2013). Resting energy expenditure and gut

microbiota in obese and normal weight subjects. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 17(20), 2816-2821.

Konikoff, T., & Gophna, U. (2016). Oscillospira: a Central, Enigmatic Component of the Human Gut Microbiota. *Trends Microbiol*, 24(7), 523-524. [Doi: 10.1016/j.tim.2016.02.015](https://doi.org/10.1016/j.tim.2016.02.015)

Leeming, E. R., Johnson, A. J., Spector, T. D., & Le Roy, C. I. (2019). Effect of Diet on the Gut Microbiota: Rethinking Intervention Duration. *Nutrients*, 11(12). [Doi: 10.3390/nu11122862](https://doi.org/10.3390/nu11122862)

Ley, R. E., Bäckhed, F., Turnbaugh, P., Lozupone, C. A., Knight, R. D., & Gordon, J. I. (2005). Obesity alters gut microbial ecology. *Proceedings of the national academy of sciences*, 102(31), 11070-11075.

Liu, B. N., Liu, X. T., Liang, Z. H., & Wang, J. H. (2021). Gut microbiota in obesity. *World J Gastroenterol*, 27(25), 3837-3850. [Doi: 10.3748/wjg.v27.i25.3837](https://doi.org/10.3748/wjg.v27.i25.3837)

Louis, P., & Flint, H. J. (2009). Diversity, metabolism and microbial ecology of butyrate-producing bacteria from the human large intestine. *FEMS microbiology letters*, 294(1), 1-8.

Ma, D., Wang, A. C., Parikh, I., Green, S. J., Hoffman, J. D., Chlipala, G., . . . Lin, A. L. (2018). Ketogenic diet enhances neurovascular function with altered gut microbiome in young healthy mice. *Sci Rep*, 8(1), 6670. [Doi: 10.1038/s41598-018-25190-5](https://doi.org/10.1038/s41598-018-25190-5)

Mahdieh, M. S., Maryam, J., Bitar, B., Neda, F., Motahare, M., Mahboobeh, B., LeBris S, Q., & Kalani Behrooz, S. (2023). A pilot study on the relationship between Lactobacillus, Bifidobacterium counts and inflammatory factors following exercise training. *Archives of Physiology and Biochemistry*, 129(3), 778–787. [Doi: 10.1080/13813455.2021.1871763](https://doi.org/10.1080/13813455.2021.1871763)

Malesza, I. J., Malesza, M., Walkowiak, J., Mussin, N., Walkowiak, D., Aringazina, R., . . . Mağry, E. (2021). High-Fat, Western-Style Diet, Systemic Inflammation, and Gut Microbiota: A Narrative Review. *Cells*, 10(11). [Doi: 10.3390/cells10113164](https://doi.org/10.3390/cells10113164)

Mani, B. K., Castorena, C. M., Osborne-Lawrence, S., Vijayaraghavan, P., Metzger, N. P., Elmquist, J. K., & Zigman, J. M. (2018). Ghrelin mediates exercise endurance and the feeding response post-exercise. *Molecular Metabolism*, 9, 114–130. [Doi: 10.1016/j.molmet.2018.01.006](https://doi.org/10.1016/j.molmet.2018.01.006)

Maruvada, P., Leone, V., Kaplan, L. M., & Chang, E. B. (2017). The Human Microbiome and Obesity: Moving beyond Associations. *Cell host & microbe*, 22(5), 589-599. [Doi: 10.1016/j.chom.2017.10.005](https://doi.org/10.1016/j.chom.2017.10.005)

Matsumoto, M., Inoue, R., Tsukahara, T., Ushida, K., Chiji, H., Matsubara, N., & Hara, H. (2008). Voluntary running exercise alters microbiota composition and increases n-butyrate concentration in the rat cecum. *Bioscience, Biotechnology, and Biochemistry*, 72(2), 572–576. [Doi: 10.1271/bbb.70474](https://doi.org/10.1271/bbb.70474)

Merra, G., Noce, A., Marrone, G., Cintoni, M., Tarsitano, M. G., Capacci, A., & De Lorenzo, A. (2020). Influence of Mediterranean Diet on Human Gut Microbiota. *Nutrients*, 13(1). [Doi: 10.3390/nu13010007](https://doi.org/10.3390/nu13010007)

Meslier, V., Laiola, M., Roager, H. M., De Filippis, F., Roume, H., Quinquis, B., . . . Ercolini, D. (2020). Mediterranean diet intervention in overweight and obese subjects lowers plasma cholesterol and causes changes in the gut microbiome and metabolome independently of energy intake. *Gut*, 69(7), 1258-1268. [Doi: 10.1136/gutjnl-2019-320438](https://doi.org/10.1136/gutjnl-2019-320438)

Mitchell, C. M., Davy, B. M., Hulver, M. W., Neilson, A. P., Bennett, B. J., & Davy, K. P. (2019). Does Exercise Alter Gut Microbial Composition? A Systematic Review. *Medicine and Science in Sports and Exercise*, 51(1), 160–167. Doi: 10.1249/MSS.0000000000001760

Monda, V., Villano, I., Messina, A., Valenzano, A., Esposito, T., Moscatelli, F., Viggiano, A., Cibelli, G., Chieffi, S., Monda, M., & Messina, G. (2017). Exercise Modifies the Gut Microbiota with Positive Health Effects. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2017, 3831972. Doi: 10.1155/2017/3831972

Motiani, K. K., Collado, M. C., Eskelinen, J. J., Virtanen, K. A., Löyttyniemi, E., Salminen, S., Nuutila, P., Kallioikoski, K. K., & Hannukainen, J. C. (2020). Exercise Training Modulates Gut Microbiota Profile and Improves Endotoxemia. *Medicine and Science in Sports and Exercise*, 52(1), 94–104. Doi: 10.1249/MSS.0000000000002112

Muralidharan, J., Moreno-Indias, I., Bulló, M., Lopez, J. V., Corella, D., Castañer, O., . . . Tinahones, F. J. (2021). Effect on gut microbiota of a 1-y lifestyle intervention with Mediterranean diet compared with energy-reduced Mediterranean diet and physical activity promotion: PREDIMED-Plus Study. *Am J Clin Nutr*, 114(3), 1148-1158. Doi: 10.1093/ajcn/nqab150

Murphy, E., Cotter, P., Healy, S., Marques, T. M., O'sullivan, O., Fouhy, F., . . . Stanton, C. (2010). Composition and energy harvesting capacity of the gut microbiota: relationship to diet, obesity and time in mouse models. *Gut*, 59(12), 1635-1642.

Olson, C. A., Vuong, H. E., Yano, J. M., Liang, Q. Y., Nusbaum, D. J., & Hsiao, E. Y. (2018). The Gut Microbiota Mediates the Anti-Seizure Effects of the Ketogenic Diet. *Cell*, 173(7), 1728-1741.e1713. Doi: 10.1016/j.cell.2018.04.027

Oppert, J. M., Bellicha, A., van Baak, M. A., Battista, F., Beaulieu, K., Blundell, J. E., Carraça, E. V., Encantado, J., Ermolao, A., Pramono, A., Farpour-Lambert, N., Woodward, E., Dicker, D., & Busetto, L. (2021). Exercise training in the management of overweight and obesity in adults: Synthesis of the evidence and recommendations from the European Association for the Study of Obesity Physical Activity Working Group. *Obesity Reviews: An Official Journal of The International Association for The Study of Obesity*, 22 (Suppl 4), e13273. Doi: 10.1111/obr.13273

Packer, N., & Hoffman-Goetz, L. (2012). Apoptotic and inflammatory cytokine protein expression in intestinal lymphocytes after acute treadmill exercise in young and old mice. *The Journal of Sports Medicine and Physical Fitness*, 52(2), 202–211.

Paoli, A., Mancin, L., Bianco, A., Thomas, E., Mota, J. F., & Piccini, F. (2019). Ketogenic Diet and Microbiota: Friends or Enemies? *Genes (Basel)*, 10(7). Doi: 10.3390/genes10070534

Parnell, J. A., & Reimer, R. A. (2009). Weight loss during oligofructose supplementation is associated with decreased ghrelin and increased peptide YY in overweight and obese adults. *Am J Clin Nutr*, 89(6), 1751-1759. Doi: 10.3945/ajcn.2009.27465

Pedersen, B. K., & Saltin, B. (2015). Exercise as medicine - evidence for prescribing exercise as therapy in 26 different chronic diseases. *Scandinavian Journal of Medicine & Science in Sports*, 25 Suppl 3, 1–72. Doi: 10.1111/sms.12581

Puljiz, Z., Kumric, M., Vrdoljak, J., Martinovic, D., Ticinovic Kurir, T., Krnic, M. O., . . . Bozic, J. (2023). Obesity, Gut Microbiota, and Metabolome: From Pathophysiology to Nutritional Interventions. *Nutrients*, 15(10). Doi: 10.3390/nu15102236

Quiroga, R., Nistal, E., Estébanez, B., Porras, D., Juárez-Fernández, M., Martínez-Flórez, S., García-Mediavilla, M. V., de Paz, J. A., González-Gallego, J., Sánchez-Campos, S., &

Cuevas, M. J. (2020). Exercise training modulates the gut microbiota profile and impairs inflammatory signaling pathways in obese children. *Experimental & Molecular Medicine*, 52(7), 1048–1061. Doi: [10.1038/s12276-020-0459-0](https://doi.org/10.1038/s12276-020-0459-0)

Ribeiro, F. M., Silva, M. A., Lyssa, V., Marques, G., Lima, H. K., Franco, O. L., & Petriz, B. (2022). The molecular signaling of exercise and obesity in the microbiota-gut-brain axis. *Frontiers in Endocrinology*, 13, 927170. Doi: [10.3389/fendo.2022.927170](https://doi.org/10.3389/fendo.2022.927170)

Sahakian, A. B., Jee, S. R., & Pimentel, M. (2010). Methane and the gastrointestinal tract. *Digestive diseases and sciences*, 55, 2135-2143.

Sergeev, I. N., Aljutaily, T., Walton, G., & Huarte, E. (2020). Effects of Synbiotic Supplement on Human Gut Microbiota, Body Composition and Weight Loss in Obesity. *Nutrients*, 12(1). Doi: [10.3390/nu12010222](https://doi.org/10.3390/nu12010222)

Shin, H. E., Kwak, S. E., Zhang, D. D., Lee, J., Yoon, K. J., Cho, H. S., Moon, H. Y., & Song, W. (2020). Effects of treadmill exercise on the regulation of tight junction proteins in aged mice. *Experimental Gerontology*, 141, 111077. Doi: [10.1016/j.exger.2020.111077](https://doi.org/10.1016/j.exger.2020.111077)

Silva, Y. P., Bernardi, A., & Frozza, R. L. (2020). The Role of Short-Chain Fatty Acids From Gut Microbiota in Gut-Brain Communication. *Frontiers in Endocrinology*, 11, 25. Doi: [10.3389/fendo.2020.00025](https://doi.org/10.3389/fendo.2020.00025)

Simpson, H. L., & Campbell, B. J. (2015). Review article: dietary fibre-microbiota interactions. *Aliment Pharmacol Ther*, 42(2), 158-179. Doi: [10.1111/apt.13248](https://doi.org/10.1111/apt.13248)

Smits, S. A., Leach, J., Sonnenburg, E. D., Gonzalez, C. G., Lichtman, J. S., Reid, G., . . . Sonnenburg, J. L. (2017). Seasonal cycling in the gut microbiome of the Hadza hunter-gatherers of Tanzania. *Science*, 357(6353), 802-806. Doi: [10.1126/science.aan4834](https://doi.org/10.1126/science.aan4834)

Sommer, F., & Bäckhed, F. (2013). The gut microbiota masters of host development and physiology. *Nat Rev Microbiol*, 11(4), 227-238. Doi: [10.1038/nrmicro2974](https://doi.org/10.1038/nrmicro2974)

Swann, J. R., Want, E. J., Geier, F. M., Spagou, K., Wilson, I. D., Sidaway, J. E., . . . Holmes, E. (2011). Systemic gut microbial modulation of bile acid metabolism in host tissue compartments. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 108(supplement_1), 4523-4530.

Takemura, N., Okubo, T., & Sonoyama, K. (2010). *Lactobacillus plantarum* strain No. 14 reduces adipocyte size in mice fed high-fat diet. *Experimental biology and medicine*, 235(7), 849-856.

Tamanai-Shacoori, Z., Smida, I., Bousarghin, L., Loreal, O., Meuric, V., Fong, S. B., . . . Jolivet-Gougeon, A. (2017). *Roseburia* spp.: a marker of health? *Future Microbiol*, 12, 157-170. Doi: [10.2217/fmb-2016-0130](https://doi.org/10.2217/fmb-2016-0130)

Tolentino, M., Palheta-Junior, R. C., Silva, C. M. S., Cavalcante, A. K. M., Quetz, J. D. S., Havt, A., de Lima, J. B. M., Mecawi, A. S., de Castro, M., Antunes-Rodrigues, J., de Oliveira, R. B., Magalhães, P. J. C., & Aguiar Dos Santos, A. (2021). Role of cholecystokinin and oxytocin in slower gastric emptying induced by physical exercise in rats. *Physiology & Behavior*, 233, 113355. Doi: [10.1016/j.physbeh.2021.113355](https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2021.113355)

Tomova, A., Bukovsky, I., Rembert, E., Yonas, W., Alwarith, J., Barnard, N. D., & Kahleova, H. (2019). The Effects of Vegetarian and Vegan Diets on Gut Microbiota. *Front Nutr*, 6, 47. Doi: [10.3389/fnut.2019.00047](https://doi.org/10.3389/fnut.2019.00047)

Turnbaugh, P. J., Bäckhed, F., Fulton, L., & Gordon, J. I. (2008). Diet-induced obesity is linked to marked but reversible alterations in the mouse distal gut microbiome. *Cell host & microbe*, 3(4), 213-223.

Wilson, K., & Situ, C. (2017). Systematic review on effects of diet on gut microbiota in relation to metabolic syndromes. *Journal of Clinical Nutrition and Metabolism*, 1(2).

Wu, G. D., Chen, J., Hoffmann, C., Bittinger, K., Chen, Y. Y., Keilbaugh, S. A., . . . Lewis, J. D. (2011). Linking long-term dietary patterns with gut microbial enterotypes. *Science*, 334(6052), 105-108. [Doi: 10.1126/science.1208344](https://doi.org/10.1126/science.1208344)

Xiao, W., Zhang, Q., Yu, L., Tian, F., Chen, W., & Zhai, Q. (2022). Effects of vegetarian diet-associated nutrients on gut microbiota and intestinal physiology. *Food Science and Human Wellness*, 11(2), 208-217.

Yatsunenko, T., Rey, F. E., Manary, M. J., Trehan, I., Dominguez-Bello, M. G., Contreras, M., . . . Gordon, J. I. (2012). Human gut microbiome viewed across age and geography. *Nature*, 486(7402), 222-227. [Doi: 10.1038/nature11053](https://doi.org/10.1038/nature11053)

Obezitede Lipokalinlerin rolü

Kenan BİNNETOĞLU¹

Giriş

Lipokalinler, steroidler, retinoidler ve lipidler gibi küçük hidrofobik molekülleri taşıyan bir protein ailesidir. Hayvanlarda, bitkilerde ve bakterilerde bulunmaktadır. Lipokalin proteinleri, bağışıklık yanıtının düzenlenmesinde önemli rol oynamaktadır. Bu nedenle inflamatuvar ve detoksifikasyon süreçlerini düzenleyebilecekleri düşünülmektedir. Bağışıklık yanıtında rol alan lipokalin proteinleri; alfa-1-mikroglobulin, alfa-1-asit glikoprotein ve C8 gamadır. Öte yandan diğer biyolojik rolleri halen belirsizliğini korumaktadır. Prostaglandin sentezinde rol almaktadırlar ve farklı biyolojik amaçlar için çeşitli ligandlara da bağlanabilmektedirler. Lipokalinler küçük moleküller olduğundan incelenmesi karmaşık olabilmektedir. Lipokalinler ayrıca retinolün emilmesi ve metabolize edilmesi gibi süreçlerde bağlayıcı protein olarak görev almaktadır (Roth-Walter F, 2022; Roth-Walter F et al, 2014). Lipokalinler hücre dışı proteinler olduğundan, hücre içi etkilerini açıklığa kavuşturmak için daha ayrıntılı araştırmalar yapılmalıdır. Lipokalinlerin lipofilik ligandları hücreye girme yeteneğine sahiptirler ve burada tümör proteaz inhibitörleri olarak görev yapabilecekleri düşünülmektedir (Flower DR et al, 1991). Bu aileye ait olduğu bilinen memeli proteinleri; alfa-1-mikroglobulin, alfa-1-asit glikoprotein, afrodisin, apolipoprotein D, beta-laktoglobulin, C8 gama, kabuktasiyanin, epididimal-retinoik asit bağlayıcı protein, insektasiyanin, endometrial alfa-2 globulin, probasin, prostaglandin D sentaz, purpurin, Von Ebner bezi proteini ve kertenkele epididimal salgı proteini IV'dir. İnsanda bulunan lipokalin proteinleri ise; alfa-1-mikroglobulin (AMBP), apolipoprotein D (APOD), C8 gamma (C8G), hücrel retinol bağlayıcı protein (CRABP) 1, CRABP2, yağ asidi bağlayıcı protein (FABP) 1, FABP2, FABP3, FABP4, FABP5, FABP6, FABP7, Lipokalin (LCN) 1, LCN2, LCN8, LCN9, LCN10, LCN12, koku bağlayıcı protein (OBP) 2A,2B (LCN13), alfa-1-asit glikoprotein (ORM) 1, ORM2, glikodelin (PAEP), PERF15, myelin protein (PMP) 2, prostoglandin isomer (PTGDS), Retinol bağlayıcı protein (RBP) 1, RBP2, RBP4, RBP5, RBP7, Major idrar proteini (MUP) 1'dir. (Kremer JM, 1988; Haefliger JA et al, 1991; Keen JN et al, 1991; Newcomer ME, 1993; Peitsch MC et al, 1991; Kock K et al, 1994; Morel L et al, 1993)

İnsanda bulunan lipokalinler arasında üzerinde en çok bilgi sahibi olunan ve araştırılan lipokalin 2 dir. LCN2; Nötrofil Jelatinaz İlişkili Lipokalin-2 (NGAL), siderokalin, onkogenprotein 24p33, uterokalin veya alfa 2 mikroglobulin ilişkili protein olarak literatürde karşımıza çıkmaktadır. LCN2 hakkında yapılan araştırmalarda obezitede oynadığı rol gösterilmiştir. Bu derlemede başta LCN2 olmak üzere tüm lipokalinlerin obezite ile ilişkisi literatür ışığında incelenecektir.

LCN2

Tanımlanmış lipokalinler içinde üzerinde en çok durulan LCN2 nötrofillerin jelatinazına bağlı bir protein olarak tanımlansa da yağ asidi bağlayıcı protein olarak da fonksiyon

¹ Doç. Dr., Kafkas Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi ABD

görmektedir. Sadece nötrofillerde değil renal tübüler epitelyum, kolon, prostat, meme, yağ doku gibi birçok dokuda eksprese olduğu bulunmuştur (Cowland JB et al, 2003). İnflamasyon ve neoplazi gibi patolojik durumlarda ekspresyonu artmaktadır. Plazmada serbest halde bulunmaktadır. Düşük molekül ağırlığına sahip olması nedeniyle idrarda kolayca tespit edilebilmektedir. LCN2 üretimi bağışıklık yanıtında aldığı rol nedeniyle bakteriyel enfeksiyon varlığında artmaktadır. Dokudaki varlığı bakteriyel/viral enfeksiyon ayırımı için kullanılabilir. Hatta yapılan bir çalışmada LCN2 geni eksik olan farelerin gram (-) bakterilere daha duyarlı olduğu sepsis riskinin yüksek olduğu öne sürülmüştür. İlk önceleri enfeksiyon ve neoplazilerde tanısal amaçlı kullanımı ileri sürülmüş ve daha sonraları böbrek hasar sonrası idrarda yüksek bulunmasıyla da biyobelirteç olarak kullanılabileceği ileri sürülmüştür (Altekin E ve Kenesarı Y, 2013; Özyurt S et al, 2020). LCN2'nin insülin direnci ve hiperglisemi ile ilişkili belirteç olduğu ve gestasyonel diyabette görülen insülin direncinin oluşumunda rol aldığı gösterilmiştir (Lou Y et al, 2014). LCN2 adipositlerden salınmasıyla obezitenin önlenmesinde rol oynamaktadır. Yapılan bir araştırmada adipositlerden LCN2 salınmayan farelerde osteoblastlardan salınımın da söz konusu olduğu gösterilmiştir. Vücut kitle indeksi normal olan ve leptin reseptörü/leptin sinyalizasyon eksikliğine bağlı obez olan deney hayvanlarında LCN2'nin iştahı bastırdığı ve vücut ağırlığını azalttığı gösterilmiştir. Yapılan çalışmalarda LCN2'nin kan beyin bariyerinin geçerek iştahı düzenlenmesinde sorumlu olan hipotalamustaki melanokortin 4 reseptörüne bağlanarak reseptörü aktive ettiği gösterilmiştir (Mosialou I et al, 2020). Literatür incelendiğinde LCN2 yüksek seviyelerdeyken vücut ağırlığı daha düşük ve glikoz dengesinin daha iyi olduğu görülmektedir. Pediatrik grup üzerinde yapılan bir çalışmada ise obez erkek çocuklara göre obez kız çocukların serum LCN2 seviyelerinin daha yüksek olduğu tespit edilmiştir (Çetin İ et al, 2015).

RBP4

Obezite ve insülin direnci ile ilişkili çok sayıda lipokalinden bahsedilebilirken iki tanesi öne çıkmaktadır. Bunlar; LCN2 ve retinol bağlayıcı protein 4 (RBP4)'tür. Obezite ve tip 2 diyabeti olan bireylerde bahsi geçen iki lipokalinin serum düzeyleri yüksek iken insüline duyarlılığı artıran rosiglitazon ile bu iki lipokalin türünün serum düzeylerinin normal sınırlara indiği yapılan çalışmalar ile gösterilmiştir. (Vazquez-Vela ME et al 2008; Yang Q et al, 2005). Azalan β hücre fonksiyonu, serum RBP4, LCN2 ve IGF-I/IGFBP-3 molar oranının yükselmesiyle ilişkiliyken Serum RBP4 ve IGF-I/IGFBP-3 molar oranı tip 2 diyabet hastalarında obeziteden ziyade zayıf glisemik kontrol ile belirgin şekilde yükseldiği ileri sürülmüştür (El-Mesallamy, H. O et al, 2013). Farelerde artan serum RBP4 seviyeleri, iskelet kasına glikoz alımının bozulmasına ve karaciğer tarafından glikoz üretiminin artmasına yol açarken, azalan serum RBP4 seviyeleri, insülin duyarlılığını büyük ölçüde artırmaktadır (Wolf G, 2007). LCN13 ve MUP1'in aksine, RBP4 seviyeleri hem kemirgenlerde hem de obezitesi olan insanlarda daha yüksektir (Zhou Y et al, 2013)

LCN13

LCN13 yeni bir insülin duyarlılaştırıcı olduğu ileri sürülmüştür. Etkilerini reseptör etkileşmesi ile mi yoksa ligand bağlanma yoluyla mı oluşturduğu bilinmemektedir. Karaciğer, pankreas, epididim ve iskelet kası dahil olmak üzere birçok doku tarafından eksprese edilmektedir. Deney hayvanlarında kan dolaşımına salınır. Obezite, LCN13 ekspresyonunun aşağı regülasyonu ve dolaşımdaki LCN13'ün düşük seviyeleri ile ilişkilendirilmektedir. Genetik veya diyetssel obezitesi olan farelerde LCN13 eksikliğini tedavi etmek hiperglisemi, hiperinsülinemi, insülin direnci, glukoz intoleransı ve hepatik steatozda iyileşmeye yol açmaktadır. Hepatositlerde LCN13, hepatik glukoneogenez ve lipogenezi doğrudan baskılar ancak yağ asidi β oksidasyonunu artırır. LCN13 ayrıca adipositlerdeki insülin duyarlılığını da

arttırır. LCN13'ün antidiyabet ve antisteatoz etkilerinin potansiyel mekanizmaları halen tam olarak aydınlatılamamıştır. LCN2 ile LCN13 arasında denge olması gerektiği bu dengenin değişmesi durumunda glukoz toleransının bozulduğu ileri sürülmüştür (Zhou, Y., & Rui, L. 2013). Yapılan deneysel çalışmalarda dolaşımdaki LCN13, obezite ve tip 2 diyabette belirgin şekilde azalmıştır. LCN13 seviyelerini arttırmak için üç farklı yaklaşım kullanılmıştır: LCN13 transgenik fareler, LCN13 adenoviral enfeksiyon ve rekombinant LCN13 uygulaması. LCN13'ün restorasyonu, obeziteli farelerde hiperglisemiyi, insülin direncini ve glukoz intoleransını önemli ölçüde iyileştirmiştir. LCN13, yalnızca hayvanlarda değil aynı zamanda kültürlenmiş adipositlerde de insülin sinyali arttırmıştır. Rekombinant LCN13, insülinin adipositlerde glukoz alımını uyarma ve primer hepatosit kültürlerinde hepatik glukoz üretimini (HGP) baskılama yeteneğini arttırdığı ileri sürülmüştür. Ek olarak, LCN13 tek başına HGP'yi baskılayabilmişken, LCN13'ün nötralizasyonu birincil hepatosit kültürlerinde HGP'yi arttırmıştır. Bu veriler LCN13'ün glikoz metabolizmasını hem insüline bağımlı hem de insülinin bağımsız mekanizmalarla düzenlediğini göstermektedir. LCN13 ile ilişkili moleküllerin insülin direncini ve tip 2 diyabeti tedavi etmek için kullanılabileceği düşünülmektedir (Cho KW et al, 2011). LCN13'ün hem hepatik lipogenezi inhibe ederek hem de β -oksidasyonu uyararak karaciğer lipid seviyelerini azalttığı gösterilmiştir. LCN13 eksikliğinin obez farelerde yağlı karaciğer hastalığına katkıda bulunması muhtemel olabilir (Sheng L, 2011). Diğer yandan yapılan bir çalışma ise zayıf farelerde endojen LCN13 ekspresyonunun inhibisyonu, glukoz ve lipid homeostazisini değiştirmedikçe ve diyet kaynaklı veya genetik obezitede LCN13'ün artan hepatik sekresyonu, ne önleyici ne de terapötik ortamda sistemik glikoz ve lipid metabolizması üzerinde fark edilebilir bir etkiye yol açmadığını gösteren bulgular LCN13'ün insülinotropik etkilerini azaltan mekanizmalar olduğunu düşündürmektedir (Bühler L et al, 2021).

MUP1

MUP1, RBP4 ve LCN2'nin obezitede insülin duyarlılığının ve glukoz metabolizmasının düzenlenmesinde rol oynadığı rapor edilmiştir. MUP1 fare karaciğerlerinde bol miktarda eksprese edilir ve dolaşıma salgılanır. İlginç bir şekilde hem karaciğerde MUP1 ekspresyonu hem de dolaşımdaki MUP1 seviyeleri, genetik veya yüksek yağlı diyetin neden olduğu obeziteye sahip farelerde önemli ölçüde daha düşüktür. LCN13 gibi, rekombinant MUP1 de hem genetik hem de yüksek yağlı diyetle beslenen farelerde hiperglisemiyi ve glukoz intoleransını iyileştirir. Hücrese seviyelerde, MUP1, hepatositlerde glukoneojenik genlerin ekspresyonunu ve glikoz üretimini otokrin/parakrin tarzda inhibe eder. MUP1 ayrıca obez farelerde muhtemelen mitokondriyal oksidatif kapasiteyi artırarak iskelet kası insülin duyarlılığını da geliştirir (Zhou Y et al, 2009).

FABP

Obez kadınlar, obez olmayan kadınlara kıyasla daha yüksek FABP düzeylerine sahiptir. Dolaşımdaki FABP seviyeleri, vücut kitle indeksi, bel çevresi, trigliserit, alanin aminotransferaz, LCN2 ve yüksek hassasiyetli C-reaktif protein seviyeleri ile anlamlı düzeyde ilişkilidir. Yapılan çalışmalarda 3 aylık egzersiz sonrası serum FABP düzeylerinin önemli ölçüde azaldığı gösterilmiştir (Choi KM et al, 2009).

PTGDS

Deney hayvanları üzerinde yapılan bir araştırmaya göre PGDS'nin sleeve gastrektomi sonrasında gözlemlenen yararlı metabolik etkilerde önemli bir rol oynadığı sonucuna varılmıştır. Bu sonuçlardan elde edilen en heyecan verici bulgu, PGDS knock out farelerinde glukoz toleransı bozulmuşken sleeve gastrektomi sonrası PGDS knock in farelerinde glikoz

toleransı ve HOMA-IR skorundaki iyileşme olduğu gösterilmiştir. PGDS knock out fareler hızlandırılmış insülin direnci, glikoz intoleransı ve obezitenin bir modelidir (Kumar S et al, 2016).

Sonuç

Besin metabolizmasını düzenlediği bilinen lipokalinler iki gruba ayrılabilir: LCN13 ve MUP1 bir grupta iken RBP4 ve LCN2 bir gruptadır. 1. Grup lipokalinler obezitede insülin direncini, glikoz intoleransını ve hepatik steatozu iyileştirirken, 2. Grup lipokalinlerin zıt etkilere sahip olduğu söylenebilir. Obezite, hem 1. grup LCN'lerin eksikliği hem de 2. grup LCN'lerin artan ekspresyonu/sekresyonu ile ilişkilidir, dolayısıyla bu iki grup LCN'ler arasındaki denge bozulur. Bu dengesizliği, tip 2 diyabet dahil olmak üzere obezitedeki metabolik bozukluklara katkıda bulunmaktadır. Lipokalinlerin karmaşık fonksiyonlarına dair bilinmeyenlerin fazla oluşu literatüre çok sayıda bilgi eklenmesi gerekliliğini göstermektedir.

KAYNAKÇA

- Altekin E, Kenesarı Y. (2013). NGAL As a Potential Diagnostic Biomarker. *Türk Klinik Biyokimya Derg.* 11(1): 37-41
- Bühler L, Maida A, Vogl ES, Georgiadi A, Takacs A, Kluth O, et al. (2021). Lipocalin 13 enhances insulin secretion but is dispensable for systemic metabolic control. *Life science alliance*, 4(4), e202000898.
- Cho KW, Zhou Y, Sheng L, Rui L. (2011). Lipocalin-13 regulates glucose metabolism by both insulin-dependent and insulin-independent mechanisms. *Molecular and cellular biology*, 31(3), 450–457.
- Choi KM, Kim TN, Yoo HJ, Lee KW, Cho GJ, Hwang TG, Baik SH, Choi DS, Kim SM. (2009). Effect of exercise training on A-FABP, lipocalin-2 and RBP4 levels in obese women. *Clinical endocrinology*, 70(4), 569–574.
- Cowland JB, Sorensen OE, Sehested M, Borregaard N. (2003). Neutrophil gelatinase-associated lipocalin is up-regulated in human epithelial cells by IL-1 beta, but not by TNF-alpha. *J Immunol* 171:6630–9.
- Çetin İ, Muhtaroglu S, Yılmaz B, Kurtoglu S. (2015). Obez Çocuklarda Small Dense LDL, Endotelin-1 ve Lipokalin-2 Seviyelerinin Değerlendirilmesi. *Batman Üniversitesi Yaşam Bilimleri Dergisi*. 5 (1):151-161.
- El-Mesallamy HO, Hamdy NM, Sallam AA. (2013). Effect of obesity and glycemic control on serum lipocalins and insulin-like growth factor axis in type 2 diabetic patients. *Acta diabetologica*, 50(5), 679–685.
- Flower DR, North AC, Attwood TK. (1991). Mouse oncogene protein 24p3 is a member of the lipocalin protein family. *Biochemical and Biophysical Research Communications*. 180 (1): 69–74.
- Haefliger JA, Peitsch MC, Jenne DE, Tschopp J. (1991). Structural and functional characterization of complement C8 gamma, a member of the lipocalin protein family. *Molecular Immunology*. 28 (1–2): 123–131.
- Keen JN, Caceres I, Eliopoulos EE, Zagalsky PF, Findlay JB. (1991). Complete sequence and model for the A2 subunit of the carotenoid pigment complex, crustacyanin. *European Journal of Biochemistry*. 197 (2): 407–417.
- Kock K, Ahlers C, Schmale H. (1994). Structural organization of the genes for rat von Ebner's gland proteins 1 and 2 reveals their close relationship to lipocalins. *European Journal of Biochemistry*. 221 (3): 905–916.
- Kremer JM, Wilting J, Janssen LH. (1988). Drug binding to human alpha-1-acid glycoprotein in health and disease. *Pharmacological Reviews*. 40 (1): 1–47.
- Kumar S, Lau R, Hall CE, Palaia T, Rideout DA, Brathwaite CE, Ragolia L. (2016). Lipocalin-type prostaglandin D₂ synthase (L-PGDS) modulates beneficial metabolic effects of vertical sleeve gastrectomy. *Surgery for obesity and related diseases : official journal of the American Society for Bariatric Surgery*, 12(8), 1523–1531.
- Lou Y, Wu C, Wu M, Xie C, Ren L. (2014). The changes of neutrophil gelatinase-associated lipocalin in plasma and its expression in adipose tissue in pregnant women with gestational diabetes. *Diabetes Res Clin Pract* 104:136–42.

Morel L, Dufaure JP, Depeiges A. (1993). LESP, an androgen-regulated lizard epididymal secretory protein family identified as a new member of the lipocalin superfamily. *The Journal of Biological Chemistry*. 268 (14): 10274–10281

Mosialou I, Shikhel S, Luo N, Petropoulou PI, Panitsas K, Bisikirska B, Rothman, et al. (2020). Lipocalin-2 counteracts metabolic dysregulation in obesity and diabetes. *The Journal of experimental medicine*, 217(10) e20191261

Newcomer ME. (1993). Structure of the epididymal retinoic acid binding protein at 2.1 Å resolution. *Structure*. 1 (1): 7–18.

Özyurt S, Özçelik N, Yılmaz Kara B, Arpa M, Metin Y, Orhan N, Gümüş A. (2020). Bronşektazide Sistemik İnflamasyon Belirteci; Nötrofil Jelatinaz İlişkili Lipokalin-2. *Süleyman Demirel Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi*. 11(2): 186-190.

Peitsch MC, Boguski MS. (1991). The first lipocalin with enzymatic activity. *Trends in Biochemical Sciences*. 16 (10): 363.

Roth-Walter F, Pacios LF, Gomez-Casado C, Hofstetter G, Roth GA, Singer J, et al. (2014). The major cow milk allergen Bos d 5 manipulates T-helper cells depending on its load with siderophore-bound iron. *PLOS ONE*. 9 (8): e104803.

Roth-Walter F. (2022). Iron-Deficiency in Atopic Diseases: Innate Immune Priming by Allergens and Siderophores. *Frontiers in Allergy*. 3: 859922.

Sheng L, Cho KW, Zhou Y, Shen H, Rui L. (2011). Lipocalin 13 protein protects against hepatic steatosis by both inhibiting lipogenesis and stimulating fatty acid β -oxidation. *The Journal of biological chemistry*, 286(44), 38128–38135.

Vazquez-Vela ME, Torres N, Tovar AR. (2008). White adipose tissue as endocrine organ and its role in obesity. *Arch Med Res* 39(8):715-28.

Wolf G. (2007). Serum retinol-binding protein: a link between obesity, insulin resistance, and type 2 diabetes. *Nutrition reviews*, 65(5), 251–256.

Yang Q, Graham TE, Mody N, Preitner F, Peroni OD, JM Z. (2005). Serum retinol binding protein 4 contributes to insulin resistance in obesity and type 2 diabetes. *Nature London*. 436:356-62.

Zhou Y, Rui L. (2013). Lipocalin 13 regulation of glucose and lipid metabolism in obesity. *Vitamins and hormones*, 91, 369–383.

Zhou, Y, Jiang L, Rui L. (2009). Identification of MUP1 as a regulator for glucose and lipid metabolism in mice. *The Journal of biological chemistry*, 284(17), 11152–11159.

Adli Patolojide Sık Rastlanan Çocukluk Çağı Alt Solunum Yolu Enfeksiyonları

Doğuş ÖZDEMİR KARA ¹

Çocukluk çağıının en sık görülen hastalıkları solunum yolu hastalıklarıdır. Solunum yolu hastalıklarını, pediyatristler; enfeksiyonlar, hışıltılı bebek ve alerjik hastalıklar olarak sınırlandırmaktadır. Çocukluk solunum sistemi hastalıkları primer ye da solunum sistemi dışındaki hastalıkların komplikasyonları olarak gelişir. Çoğu solunum sistemi hastalığı orta düzeyde bulgular ile seyreder ve kısa sürede iyileşir, evde tedavi yeterlidir.

Solunum sistemi alt ve üst solunum sistemi olarak ikiye ayrılır. Üst solunum yolu; burun, sinüsler, farenksle ve larenksin hastalıklarını içerir Alt solunum yolları ise; trakea, bronşlar, bronşiyoller, alveoler ve akciğerleri içerir.

Solunum yolu enfeksiyonları ise soğuk algınlığı ve nazofarenjit, sinüzit, akut farenjit, krup-akut larenjit, akut epiglottit, akut larengiotrakeobronşit, bronşit, bronşiolit ve pnömonidir.

Adli patoloji pratiğinde, en sık rastladığımız ölümle sonuçlanmış pnömoniler sırasıyla, atipik(viral) pnömoni, pürülan bronkopnömoni veya lobar pnömonidir. Bronşitler de diğer sık gördüğümüz ölümlü tabloların eşlikçileridir.

Akciğerin Embriyonik Gelişimi

Akciğerin, intrauterin dönemdeki gelişimi beş evreye ayrılır: embriyonik, psödoglandüler, kanaliküler, sakküler ve alveolar. Bu aşamalar arasındaki geçişler tedricidir ve farklı dönemlerin histoloji görünümü arasında örtüşmeler mevcuttur. Bunun yanında, farklı gestasyonel dönemler ve bireyler arasında da benzerlikler vardır.

Akciğer büyümesi ve akciğer maturasyonu süreçleri, akciğerin gelişiminde birlikte ilerleyen ancak farklı mekanizmalar ile denetlenip yürütülen temel iki antitedir. DiFiore ve arkadaşları, bu süreçlerden akciğer büyümesinin öncelikle intratorasik boşluk, akciğer sıvı hacmi ve basıncı ve amniyotik sıvı hacmi gibi fiziksel faktörlerden etkilendiğini düşünmektedir. Ayrıca yazarlar, akciğer maturasyonunun biyokimyasal ve yapısal olmak üzere, iki aşaması olduğunu ve fiziksel değişkenlerin yapısal akciğer olgunlaşmasının düzenlenmesinde rol oynadığını ifade etmektedir. Kortikotropin, kortizol, tiroid hormonları ve diğerleri gibi çeşitli endokrin faktörlerin yanı sıra birçok endokrin organın (hipofiz, adrenal ve tiroid) hormonlar aracılığıyla biyokimyasal olgunlaşmayı yönettiği düşünülmektedir. Alveolar Tip II hücreleri tarafından salgılanan pulmoner sürfaktan olarak bilinen protein ve lipid karışımı bir içerik, biyokimyasal olgunlaşmada kritiktir. Çünkü sulfaktan, alveolar yüzey gerilimini azaltır ve böylece solunumu kolaylaştırır.

Pediyatrik Pulmoner Anatomik ve Fizyolojik Farklılıklar

Distal hava yollarının alveolarizasyonu genellikle gebeliğin 36-37. haftalarında başlar, ancak esas olarak doğumdan sonra ortaya çıkar ve adolesan döneme kadar devam eder.

¹ Patoloji uzmanı, Adli Tıp Kurumu Ankara Grup Başkanlığı

Çocuk alt ve üst solunum yolları, temelde benzer de olsa, anatomik ve fizyolojik olarak yetişkin bireylerden farklılıklar gösterir. Bu farklılıklar, küçük çocuklarda akciğer hastalığı ve solunum sorunlarının oluşumunu ve şiddetini artırabilir ve bununla birlikte en etkili tedavi ve tekniklerin sonuçlarını etkileyebilir.

Çocuklarda sağ ana bronş, yetişkinlere göre daha kısa, geniş ve vertikal pozisyonundadır. Bu nedenle aspire edilen yabancı cisimler daha çok sağ bronşa yerleşir. Bebeklerde ve küçük çocuklarda kostalar yetişkinlere ve daha büyük çocuklara göre daha yataydır ve göğüs hareketini azaltır. Ayrıca, kosta kartilajının çocuklarda daha yaylı olması göğüs duvarının daha yumuşak olmasıyla sonuçlanır. Bu da, solunum sıkıntısı atakları sırasında göğüs duvarının geri çekilmesine ve tidal volümün azalmasına neden olur. Kostalar arasında uzanan interkostal kaslar, çocuk okul çağına gelene kadar tam olarak gelişmez. Bu durum, özellikle sırt üstü yatarken göğüs kafesinin kaldırılmasını zorlaştırabilir. Bir çocuğun başının arkası tipik olarak yetişkinlerden daha büyüktür. Bu durum, çocuk sırt üstü yatarken boynun bükülmesine ve hava yolunun kısmen tıkanmasına neden olabilir. Bronş ve bronşiolerin yüzeyi düz kaslarla kaplıdır. Düz kasların gelişimi 1 yaşına kadar yetişkinlerle benzer duruma gelir.

Küçük çocuklar tipik olarak, 2 ve 6 aylarda özellikle burundan nefes alırlar. Çocuklarda hava yollarının iç çapı daha küçüktür. Bu nedenle, herhangi bir iltihap veya tıkanıklık daha ciddi sıkıntıya neden olabilir.

Genel olarak, pediatrik hava yolları daha küçük, daha az sert ve tıkanmaya daha yatkındır diye özetleyebiliriz. Çocuklar ayrıca yetişkinlere göre daha yüksek solunum hızına sahiptir ve bu da onları havadaki ajanlara karşı daha duyarlı hale getirir.

Bronşiyolit

Bronşiyolit, bronşiyol adı verilen en küçük hava yollarının inflamasyon ve ödemi ile karakterize, bebeklik döneminde en sık görülen akciğer enfeksiyonudur. Bebekleri ve 2 yaşın altındaki infantları etkiler ve 1 yaşın altındaki bebeklerin hastaneye yatışının en yaygın nedenidir.

Bronşiyolit, çoğunlukla insan solunum sinsityal virüsü (hRSV) olmak üzere viral bir enfeksiyondan kaynaklanır. Bebeklerin çoğunda 2 yaşına kadar hRSV enfeksiyonu gelişir ve çoğu bebekte soğuk algınlığına benzer semptomlar görülür. hRSV'nin neden olduğu hastalıkların heterojenliği muhtemelen; erken doğum, konjenital kalp hastalığı, kronik akciğer hastalıkları, ve immünosupresyon gibi konakçı risk faktörlerinden kaynaklanmaktadır.

Virüs, aşırı miktardaki mukus üretimine ve küçük hava yollarının iç yüzeyinde ödem oluşmasına neden olduğundan, küçük hava yolu obstrüksiyonu yapar (şekil 1) ve nadiren de olsa pnömoni tablosuna neden olabilir. Bu tabloda, hRSV'nin oluşturduğu abartılı immün yanıt ve Th-2 immün yanıtındaki dengesizliğin de rolü olduğu düşünülmektedir. hRSV ayrıca, infantil dönemin en sık ikinci ölüm nedenidir.

hRSV pnömonisinde, histomorfolojik olarak, tip1 ve tip2 pnömositleri enfekte eden virüs, akut inflamatuvar yanıtı tetikleyerek, epitel hasarı ve ağır olgularda diffüz alveoler hasara (şekil 2) neden olur. Enfekte epitel hücrelerinde, intasitoplamik eozinofilik inklizyonlarla karakterize, birleşmiş dev hücreler görülür. Bu sitopatik etkilere akut inflamasyon eşlik eder (şekil 2, şekil 3). T lenfositler, monositler ve nötrofillerden oluşan, pulmoner ve broşiyoller arteriyoller çevresinde inflamatuvar infiltrat görülür.

Etkilenen bebeklerde hızlı nefes alma, hırıltılı solunum, sinirlilik, yetersiz beslenme ve kusma gelişir.

hRSV ile enfekte olan bebekler genellikle destekleyici bakıma ihtiyaç duyar ancak ilaç tedavisi gerekmez. Çok ağır vakalarda antiviral ilaçlar verilir. hRSV açısından riski yüksek olan bebeklere, şiddetli enfeksiyonları azaltmaya yardımcı olmak için palivizumab adı verilen bir antibody ile tedavi verilebilir. Yenidoğanları ilk aylarında korumak için ise maternal aşı

yapılması, 5 aya kadar süren acil koruma sağlamak için bebeklere monoklonal antikor takviyesi verilmesi, daha uzun süreli koruma için pediatrik aşılar yapılması, ileriye dönük yapılması planlanan yaklaşımlar arasındadır.

Akut Pnömoniler

Akut pnömoni, en geniş tanımı ile akciğer parankiminin akut inflamasyonudur. Pnömoni tüm dünyada, ancak özellikle gelişmekte olan ülkelerde yaygındır. 2015 yılında yapılan bir çalışmada, tüm yaşam şartlarındaki iyileşmeye ve koruyucu sağlık önlemlerindeki gelişmeye rağmen, tüm dünyada, beş yaş altı 700.000 çocuğun pnömoniden öldüğü bildirilmektedir. Gelişmiş ülkelerde ise durum biraz farklıdır. Gelişmiş ülkelerdeki pnömoni ölümleri ve buna bağlı ciddi komplikasyonlar genellikle altta yatan hastalığı olan çocuklarla sınırlıdır. Dolayısıyla, bizim gibi gelişmekte olan ülkelerde çocuk ölümleri açısından pnömoni hala önemli bir risk faktörüdür.

Pnömoni en çok küçük çocuklarda görülür ve genellikle soğuk algınlığı, öksürük veya boğaz ağrısını takip eden bir klinik oluşur. Bulaş damlacık yoluyla insandan insana veya kontamine bir yüzey yoluyla kolayca. Önceden sağlıklı olan ve 14 gün öncesine kadar hastaneye yatış öyküsü olmayan bir kişide, toplumda günlük yaşam sırasında ortaya çıkan pnömoneye toplum kaynaklı pnömoni denir.

Toplum kaynaklı pnömoninin çocukluk çağındaki en sık etkeni, virüsler olup, başlıca ajanlar; Adenovirüs, Rinovirüs, İnfluenza virüsü, Solunum sinsityal virüsüdür (RSV). Yaygın aşılama programları sayesinde, (konjenital pnömokok aşısı ve Haemophilus influenza tip B aşısı/ Hib) pnömoni etyolojisindeki bakteriyel ajanların ağırlığı ve türleri değişmiştir. Bakteriyel pnömonilerde, Staphylococcus aureus ve H. İnfluenza non-tip B daha yaygın etyolojik mikroorganizma rolünü almıştır. Yazarlar, mantarlardan pnömoni etkeni olan, Pneumocystis pneumonia (PCP) Sahra Altı Afrika'daki sıklığını, erken tanı ve tedaviler sayesinde, Pneumocystis Jirovecii'ye bıraktığını ifade etmektedir.

Pnömoniler, makroskopik yayılımlarına göre, lobar pnömoni, bronkopnömoni veya kaviter tutulum olarak ayrılırlar.

Mikroskopik olarak ise; a)lobar pnömoni B) bronkopnömoni C)akut akciğer hasarı (diffüz alveoler hasar: hayalen membran oluşumu) ve organize pnömoni D) nekrotizan pnömoni ve E) aspirasyon pnömonisi olarak sınıflandırılır.

Bakteriyel pnömoni çocukluk çağında daha çok pürülan bronşitle beraber izlenen bronkopnömoni şeklindedir. Histomorfolojik olarak bronş lümenini dolduran, iniltre ederek yıkan polimorfonükleer lökositlerden zengin iltihabi hücrelerle karakterize pürülan bronşit (Şekil 4) ve çevresindeki alveoler lümenler içinde polimorfonükleer lökositlerden zengin inflamatuvar agregatların bulunduğu bronkopnömoni izlenir (Şekil 5). Bronkopnömoni bir lobda sınırlı olabileceği gibi, birden fazla lobda da yerleşimli multiple odaklar halinde de olabilir. Bu iltihabi agregatlar birleşip tüm loba yayılırsa lobar pnömoni olarak adlandırılır .

Lobar pnömonide, Kumar ve Robbins tarafından, inflamatuvar yanıt ve hastalığın iyileşme evrelerini de tanımlayan 4 evre tariflenmiştir. Bu evreler, a) konjesyon b) kırmızı hepatizasyon c) gri hepatizasyon ve d) rezolusyondur. Kırmızı ve gri hepatizasyon evrelerinde (Şekil 6) alveoler boşluklarda fibrin artmıştır.

Atipik (viral) pnömoniler de çocukluk çağında sıklıkla görülür. Atipik pnömonilerde, histomorfolojik olarak, yamalı bir tarzda peribronşiyoler sahalarında interstisyel mesefeler dağılmış lenfoplazmositer iltihabi hücrelerle karakterizedir. İnterstisyel mesafelerde ödematöz genişlemeler de mevcuttur. Ayrıca, alveoler boşluklarda, makrofajlarla karışık az sayıda polimorfonükleer lökositler de izlenir. (Şekil 7, Şekil 8). Atipik pnömoni en önemli etkenleri virüsler ve mikoplazmadır.

Patolojik tanısal yaklaşımda etken histokimyasal çalışma ile gösterilebilir. Histokimyasal boyalardan gram boyaları bakteriler, Grocott-Gomori methenamine silver

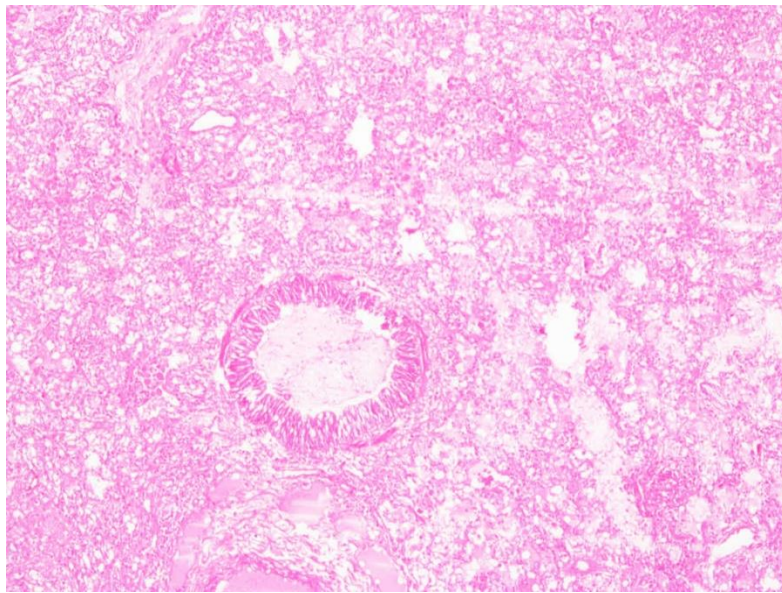
(GMS) ve periyodik asit shift (PAS) mantarları (Şekil 9, 10) göstermek için kullanılır. *Cryptococcus neoformans* ise müskarmin boyası kullanılır.

Pnömoni olan kişilerde ateş veya nefes darlığı gibi diğer belirtilerle birlikte öksürük de görülür. Pnömoni vakalarının ve bu hastalıktan ölenlerin sayısı ülkeler arasında büyük farklılıklar göstermektedir. Bunun nedeni yetersiz beslenme, aşırı kalabalık, düşük doğum ağırlığı, önceden var olan HIV enfeksiyonu ve ülkelerdeki bağışıklama programlarının etkinliği gibi bir dizi faktördür. Doğu Avrupa ülkelerinde pnömoni ölüm oranı Batı Avrupa ülkelerine kıyasla daha yüksektir.

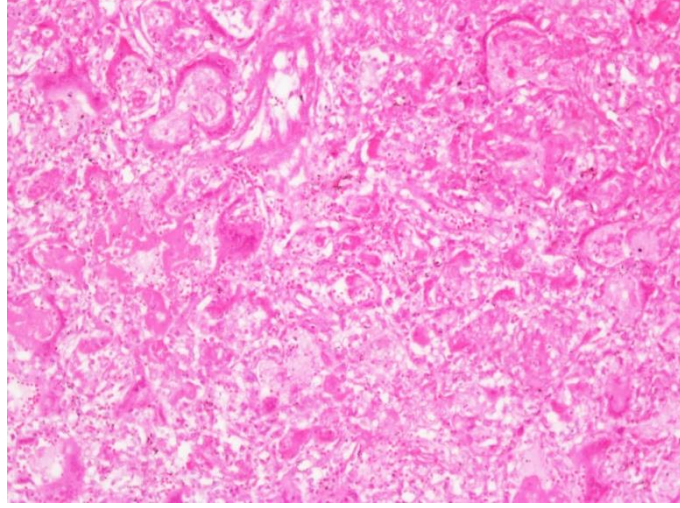
Pnömoni tanısı, genellikle akciğerde grafisi, kan tetkikleri ve gerekirse balgam ve kan kültürleri incelenerek netleştirilir. Akciğer grafisinde, konsolidasyonlar görülür. Akciğer grafisine alternatif olarak çocuklarda tanı koyma aşamasında, son dönemlerde, göğüs ultrasound (USG) ve göğüs magnetik rezonans (MR) kullanımı öneren yazarlar mevcuttur. Bazı yazarlar, olası patojenleri tespit etmek amacıyla kullanılan balgam örneklerinde, nükleik asit (polymerase chain reaction/PCR) çalışmasını önermektedir ancak henüz bu çalışmalarda, ajanları etken veya ortamın normal koloni mikroorganizmalarından ayırımı çok güçtür. Türkiye’den Cinel ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, immünkompetan ve ağır pnömoni tablosu olan çocuklarda, bronkoalveoler lavaj sıvısından çalışılan PCR ile sitomegalovirüs (CMV) tespitinin, kanda PCR ile tespitinden başarılı olduğunu tespit etmişlerdir.

Pnömoni tedavisinde tek bir protokole bağlı kalınarak değil, hasta bazlı tedavi planlamak gerekir. Çünkü aynı ajan farklı kişilerde, farklı klinik tablolar meydana getirmektedir. Bakteriyel pnömonilerde, antibiyotik kullanımı gerekirken, antibiyotikler viral pnömonilerde etkisizdir. Bununla birlikte, bazı durumlarda, pnömoninin nedeni hastalığın erken dönemlerinde bilinmez ve antibiyotikler olası bakteriyel nedenleri kapsayacak şekilde ampirik olarak verilir. Tespit edilebilirse, viral etkenlere karşı antiviral ajanlar kullanılabilir. Ancak viral enfeksiyonlarda tedavi çoğunlukla semptomatiktir.

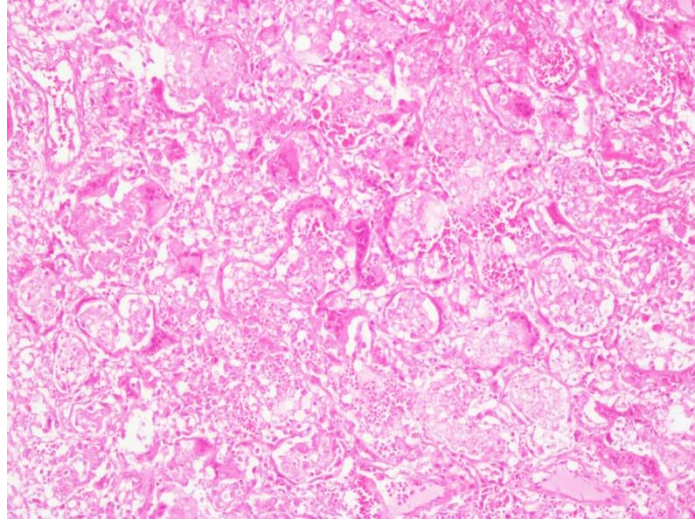
Uygulanan yaygın aşı programları, bazı pnömoni, verem ve boğmaca türleri de dahil olmak üzere pek çok hastalıklardan korunmada etkili olmuştur. Aşılama programları, Avrupa ülkelerinde, nüfusun neredeyse tamamına yönelik uygulandığından, Avrupa ülkelerinde boğmaca, kızamık ve *Haemophilus influenzae* ve *Streptococcus pneumoniae* (pnömokok) bakterileri ile oluşan enfeksiyöz hastalıkların oranını azaltmıştır. Solunum sinsityal virüsü (RSV) için şu anda herhangi bir aşı geliştirilememiştir.



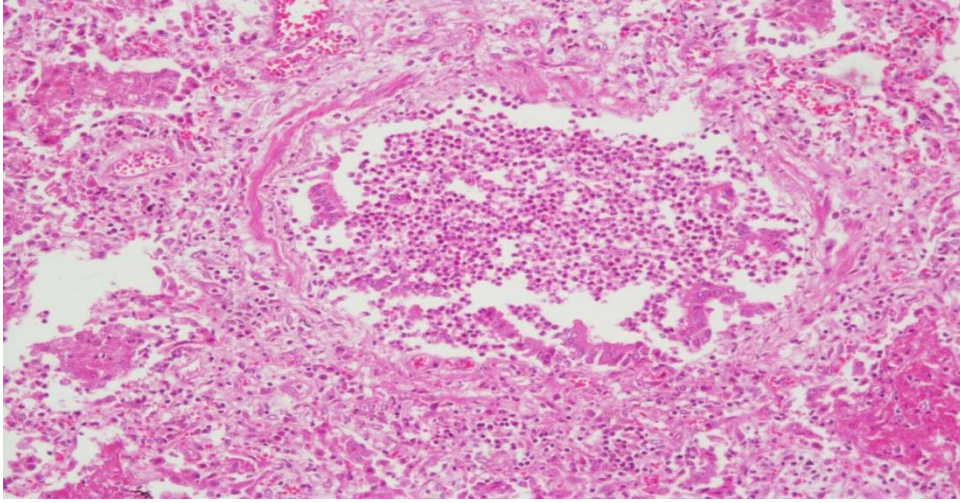
Şekil 1: hRSV pnömosinde görülen küçük hava yolu obstrüksiyonu



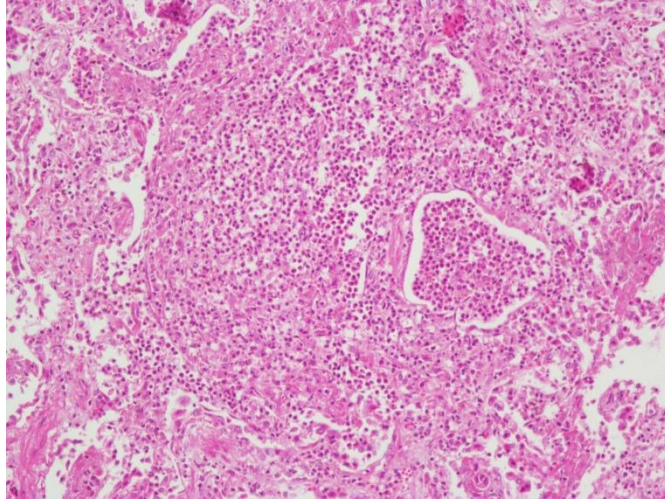
Şekil 2: hRSV' pmönonisinde ağır vakalarda, halen membran oluşumunu ile karakterize diffüz alveoler hasar izlenir.



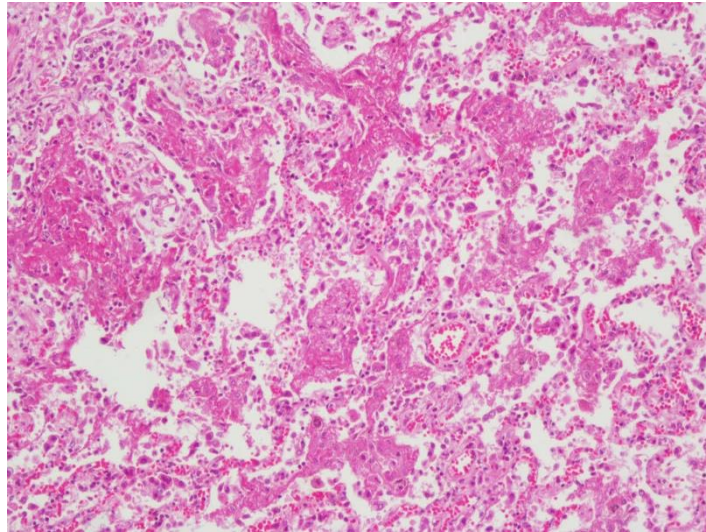
Şekil 3: Enfekte epitel hücrelerinde, intasitoplamik eozinofilik inklizyonlarla karakterize, birleşmiş dev hücreler görülür. Bu sitopatik etkilere akut inflamasyon eşlik eder.



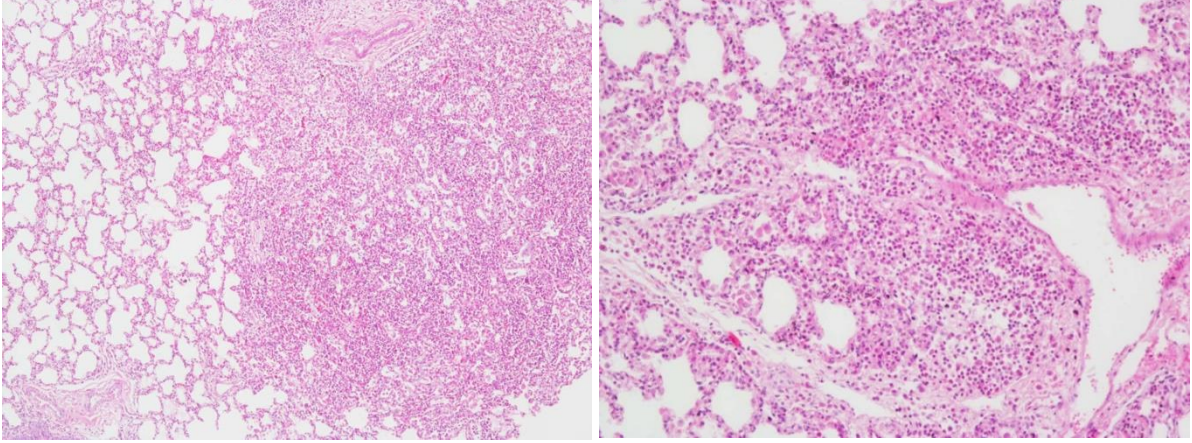
Şekil 4: Histomorfolojik olarak bronş lümenini dolduran, infiltrate ederek yıkan polimorfonükleer lökositlerden zengin iltihabi hücrelerle karakterize pürülan bronşit.



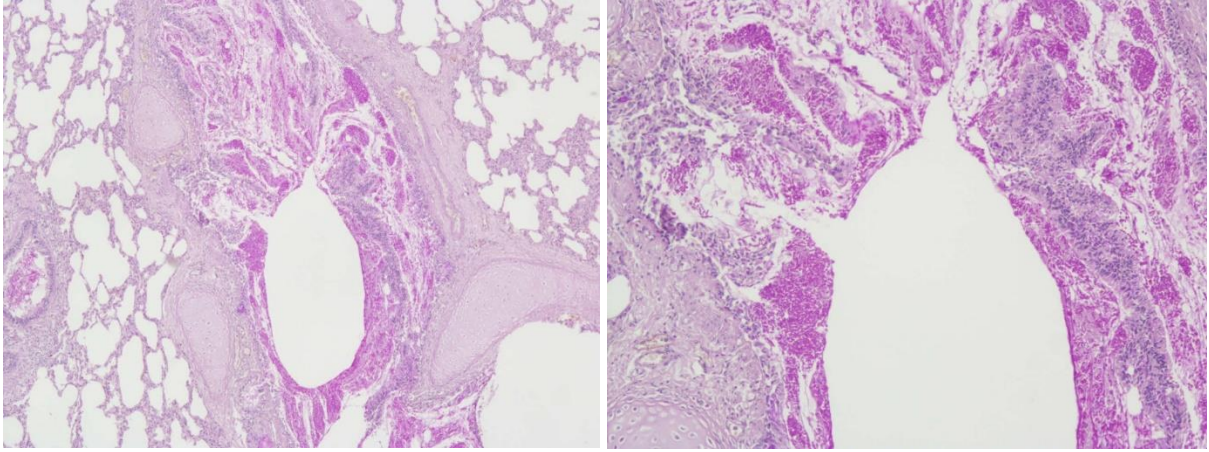
Şekil 5: Alveoler lümenler içinde polimorfonükleer lökositlerden zengin inflamatuvar agregatların bulunduğu bronkopnömoni izlenir.



Şekil 6: Kırmızı ve gri hepatizasyon evrelerinde alveoler boşluklarda fibrin artmıştır.



Şekil 7 ve şekil 8: Atipik pnömonilerde, histomorfolojik olarak, yamalı bir tarzda peribronşiyoler sahalarda intertisyal mesafeler dağılmış lenfoplazmositer iltihabi hücrelerle karakterizedir. İntertisyal mesafelerde ödematöz genişlemeler de mevcuttur. Ayrıca, alveoler boşluklarda, makrofajlarla karışık az sayıda polimorfonükleer lökositler de izlenir



Şekil 9 ve Şekil 10: Bronş içindeki mantar mikroorganizmalarını, histokimyasal olarak göstermek için PAS boyası kullanılmıştır.

Kaynakça

- Azzari C, Baraldi E, Bonanni P, Bozzola E, Coscia A, Lanari M, Manzoni P, Mazzone T, Sandri F, Checcucci Lisi G, Parisi S, Piacentini G, Mosca F. (2021). Epidemiology and prevention of respiratory syncytial virus infections in children in Italy. *Ital J Pediatr*, 2;47(1):198. doi: 10.1186/s13052-021-01148-8.
- Bohmwald K, Espinoza JA, Rey-Jurado E, Gómez RS, González PA, Bueno SM, Riedel CA, Kalergis AM. (2016). Human Respiratory Syncytial Virus: Infection and Pathology. *Semin Respir Crit Care Med*, 37(4):522-37. doi: 10.1055/s-0036-1584799.
- Cengizliler R, Çiler Erdağ G. (2016). Çocuklarda solunum yolu hastalıkları. *Klinik Tıp Pediatri Dergisi*, 6:33-42.
- Cinel G, Pekcan S, Özçelik U, Alp A, Yalçın E, Doğru Ersöz D, Kiper N. (2014). Cytomegalovirus infection in immunocompetent wheezy infants: the diagnostic value of CMV PCR in bronchoalveolar lavage fluid. *J Clin Pharm Ther*, ;39(4):399-403. doi: 10.1111/jcpt.12169.
- Di Cicco M, Kantar A, Masini B, Nuzzi G, Ragazzo V, Peroni D. (2021). Structural and functional development in airways throughout childhood: Children are not small adults. *Pediatr Pulmonol*, 56(1):240-251. doi: 10.1002/ppul.25169.
- DiFiore JW, Wilson JM. Lung development. *Semin Pediatr Surg*, ;3(4):221-32.
- European Lung Organisation (2023). Lung disease in Children.(18/10/2023 tarihinde <https://europeanlung.org/en/information-hub/lung-conditions/lung-disease-in-children/>)
- GBD 2015 LRI Collaborators. (2017). Estimates of the global, regional, and national morbidity, mortality, and aetiologies of lower respiratory tract infections in 195 countries: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet Infect Dis*, 17(11):1133-1161. doi: 10.1016/S1473-3099(17)30396-1.
- Hon KL, Leung AKC, Wong AHC, Dudi A, Leung KKY.(2023). Respiratory Syncytial Virus is the Most Common Causative Agent of Viral Bronchiolitis in Young Children: An Updated Review. *Curr Pediatr Rev*, 19(2):139-149. doi: 10.2174/1573396318666220810161945.
- Howie S R, Morris G A, Tokarz R, Ebruke B E, Machuka E M, Ideh R C. (2014). Etiology of severe childhood pneumonia in the Gambia, West Africa, determined by conventional and molecular microbiological analyses of and pleural aspirate samples. *Clin Infect Dis*, 59(5):682–685.
- Kumar V, Abbas A K, Aster J C (2020). *Pathologic Basis Of the Disease International Edition* (10th edition). Oxford: Elsevier.
- Morrow B.M , Samuel C.M., Zampoli M., Whitelaw A., Zar H.J. (2014). Pneumocystis pneumonia in South African children diagnosed by molecular methods. *BMC Res Notes*, 7:26.
- Özdoğan Ş. (2015). Çocuklarda toplum kökenli pnömoniye yaklaşım: Amerikan çocuk enfeksiyon derneği rehberi. *The Med. Bull Şişli Etfal Hospital*, 49;3:163-173
- Pneumonia Etiology Research for Child Health (PERCH) Study Group. (2019). Causes of severe pneumonia requiring hospital admission in children without HIV infection from Africa and Asia: the PERCH multi-country case-control study. *Lancet*, 31;394(10200):757-779. doi: 10.1016/S0140-6736(19)30721-4.

Pathologyoutlines (2023). Lung, Infectious: acute pneumonia (20/09/2023 tarihinde <https://www.pathologyoutlines.com>).

Shi T, McLean K, Campbell H, Nair H. (2015). Aetiological role of common respiratory viruses in acute lower respiratory infections in children under five years: a systematic review and meta-analysis. *J Glob Health*, ;5(1)

Sonego M, Pellegrin M.C, Becker G. (2015). Lazzerini M. Risk factors for mortality from acute lower respiratory infections (ALRI) in children under five years of age in low and middle-income countries: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *PLoS One*, 10(1).

Sullivan LC, Orgeig S, Daniels CB. (2003). The role of extrinsic and intrinsic factors in the evolution of the control of pulmonary surfactant maturation during development in the amniotes. *Physiol Biochem Zool*, 76(3):281-95. doi: 10.1086/375434.

Sweetman L L, Ng Y T, Butler I J, Bodensteiner J B. (2005). Neurologic complications associated with respiratory syncytial virus. *Pediatr Neurol*, 32(5):307–310.

Zar H.J, Andronikou S., Nicol M.P. (2017). Advances in the diagnosis of pneumonia in children. *BMJ*, 358

Zar H J, Barnett W, Stadler A, Gardner-Lubbe S, Myer L, Nicol M.P. (2016). Aetiology of childhood pneumonia in a well vaccinated South African birth cohort: a nested case-control study of the Drakenstein Child Health Study. *Lancet Resp Med*, 4(6):463–472.

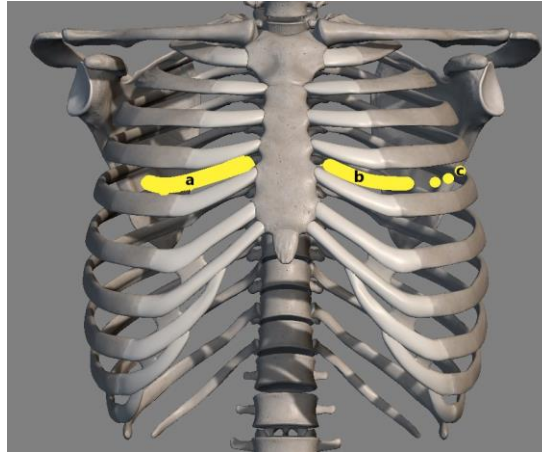
Minimal İnvaziv Kalp Cerrahisinde İnsizyon Teknikleri

Yasin İNAL
Dinçer UYSAL

Giriş

Minimal invaziv kalp cerrahisi kavramı, 20 yılı aşkın bir süre önce ortaya çıkışından bu yana dünya çapında yavaş yavaş benimsenmiştir (1). Klasik olarak yapılan sternotomi kalp cerrahisinin temelini oluşturmaktadır. Her ne kadar temel cerrahi işlem sternotomi olsa da minimal invaziv cerrahi tedavinin, hastanın hastanede kalış süresini azalttığı ve hasta konforunun arttığı yönündeki düşünceler, uygun görülen hastalarda minimal invaziv cerrahi yöntemlerini seçmeye yöneltmiştir. Cerrahi sonrası gelişmiş iyileşmeye dayalı olarak tedavi edilen hastaların, standart tedavi alan hastalarla karşılaştırıldığında anlamlı derecede düşük postoperatif ağrı skorları, daha az kan transfüzyonu oranları ve daha kısa hastanede ve yoğun bakım ünitesi kalış süreleri olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur. (2).

Minimal invaziv kalp cerrahisinde cilt insizyonları 8-10 cm dir. Bu kesiler kalp boyutlarından çok küçüktür. Cerrahi işlemin hastaya yararlı ve cerrah için konforlu bir hale getirmek için çeşitli bölgelerden yeni insizyonların geliştirilmesi gerekmektedir. Bu insizyonlar yeterince cerrahi ekspozuru sağlamalı ve cerrahide kullanılacak enstrümanların cerrahin işlem alanına müsaade etmesi gerekmektedir. Bu bölümümüzde minimal invaziv kalp cerrahisinde küçük insizyonların yöntemi ve hangi cerrahi insizyon ile kalbin hangi lokalizasyonuna ulaşacağımız ele alınacaktır.



Resim 1 a. Sağ anterior torakotomi b. Sol anterior lateral torakotomi c. Sol lateral torakotomi

Torakatomi İnsizyonları

Torakatomi insizyonları yapılacak cerrahi işleme göre tercih edilmektedir. Genellikle torakotomi işlemlerinde, plevra ve mediastinal boşluklara ulaşma aşamasında kot veya kıkırdak doku çıkartılması gerekmez. Ancak interkostal aralığı dar olan, obez, pektoral kasları gelişmiş hastalarda kot veya kıkırdak doku çıkartılması gerekebilmektedir.

Sol Anterior Mini Torakotomi

Meme katlantısı boyunca sternuma dik ve kota paralel olacak şekilde 8-10 cm'lik uzunluğa sahip bir kesidir (Resim 1-b). Meme dokusu fazla olan bayan hastalarda enfeksiyon riskini azaltmak için meme katlantısının biraz daha altından mediale doğru insizyon yapılmalıdır. Bu sayede mevcut meme dokusundan uzaklaşmak hedeflenir. Pektoralis majör kası humerusun bicipital oluğundan başlayarak göğüs ön duvarı boyunca birinci ve yedinci kotlar arasından uzanım göstermektedir. Dördüncü interkostal aralıktan yapılacak mini torakotomide pektoralis majör kasının yukarıya doğru mobilize edilmesi gerekmektedir. Dördüncü interkostal aralıktan mediastene ulaşma sırasında sol internal mammarian artere (LİMA) dikkat edilmelidir.

Lateral yerleşimli bir sol anterior descending arter (LAD) ile karşılaşılması sırasında mevcut interkostal kesinin daha laterale ilerletilmesi anatomik olarak varyasyon göstermeyen, hipertrofik olmayan kalplerde LAD, diagonal ater, hatta high obtus arteri için görüş sağlayabilmektedir. Aynı zamanda sol anterior mini torakotomi ile çoklu koroner bypass ameliyatları da yapılabilmektedir (3).

Cerrahi işlem esnasında kot veya kıkırdak çıkartılması işlemi gerçekleştirilmesi ilerleyen dönemlerde akciğer herniasyonu (4), göğüs paradoksal hareketleri gelişebilmektedir.

Sağ Anterior Mini Torakotomi

Sağ anterior mini torakotomi işlemi, sol anterior mini torakotominin kontralateral olarak aynı prosedürler ile sağ torakal bölgeye uygulanmasıdır (Resim 1-a). Kalbin sağ tarafından yapılacak patolojik işlemlerin uygulanması için uygundur. Aort kapak cerrahisi, mitral kapak cerrahisi, atrial septal defekt (ASD), yüksek yerleşimli ventriküler septal defekt (VSD) (5), sağ internal mammarian arterin (RİMA) sağ koroner arter gövdesine anastomozu için kullanılabilir. Sağ koroner arter (RCA)'in akut marjın dalının proksimal segmenti yaklaşık orta-RCA bölgesini içermektedir ve sağ torakotomi ile RCA orta bölgesine koroner anastomoz yapılabilmektedir. Hedef arteri cilt insizyonuna yaklaştırmak için perikardın laterale doğru daha fazla çekilmesi gerekebilmektedir.

Sağ anterior mini torakotomi ile üçüncü interkostal aralıktan aort kapak cerrahisi yapılabilmektedir. Üçüncü kostakondral eklem ayrılması ve perikardın normalden biraz daha fazla çekilmesi ile aort kökü ve aort kapak cerrahisi için yeterli görüş alanı sağlanabilmektedir (6). Cerrahi ekspoju açılarından femoral kanülasyon kullanılması uygundur. Bu yöntem esnasında sağ superior pulmoner ven yardımı ile sol ventriküle vent kanülü yerleştirme işlemi zordur.

Mitral kapak cerrahisinde hastanın akciğer grafisi ve gerekli ise toraks bilgisayarlı tomografisi ile kalp yapılarının boyutu değerlendirmelidir. Uygun görülen dördüncü veya beşinci interkostal aralıktan plevral ve mediastinal boşluğa ulaşılabilir. Yeterli ekspoju sağlanamazsa üçüncü veya dördüncü sternokostal eklemler ayrılabilir. Üçüncü interkostal mini torakotomi işleminin aksine sağ superior pulmoner ven yoluyla sol ventriküle vent kanülü yerleştirme işlemi rahatlıkla yapılabilmektedir.

Sol Lateral Mini Torakotomi

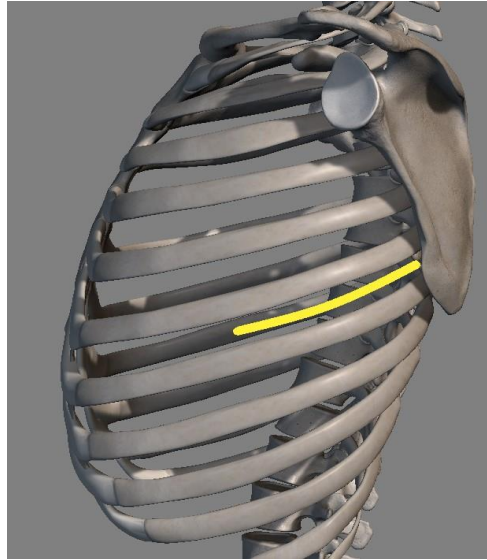
Aksiller çizginin anterior ve posterioru arasında yapılan 8-10 cm'lik bir insizyondur (Resim1-c). Koroner lezyonun lokalizasyonuna göre üçüncü, dördüncü veya beşinci interkostal aralık tercih edilebilmektedir. Sol lateral mini torakotomi işleminde serratus anterior kasına zarar vermemek için interkostal kaslar lateralden mediale doğru insize edilmelidir. Sol lateral mini torakotomi ile sirkumflex arter, high obtus arteri, sirkumfleks arterin obtus marginal

dallarına ulaşılabilir. Perikardın daha fazla çekilmesi ile sol atriyum apendiksine ulaşılabilir.

Sol lateral mini torakotomi ile aort, sağ pulmoner venler ve vena cava inferior dönülüp teyplerle uygun pozisyon verilerek çoklu koroner bypass ameliyatları minimal invaziv şekilde yapılabilir (7).

Sol Posterolateral Mini Torakotomi

Skapulanın alt ucundan mediale doğru 10-12 cm'lik insizyonu içermektedir (Resim 2). Mevcut insizyon diğer torakotomi yöntemlerinden daha uzundur. İnsizyon hattının altında bulunan latismus dorsi, teres majör, serratus anterior kaslarının mümkün olduğunca korunmasına dikkat edilmelidir. Sirkumfleks arteri ve dallarına ulaşım için lezyon lokalizasyonuna göre beşinci, altıncı veya yedinci interkostal aralık kullanılabilir. Mevcut interkostal aralıklardan assendan aort erişimi zor olacağı için proksimal anastomozlar desenden aortaya yapılabilir.



Resim 2 Sol posterolateral torakotomi

Mini Sternotomiler

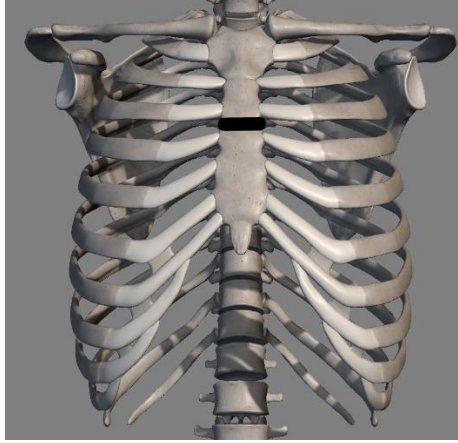
Klasik sternotomi incisura jugularisin yaklaşık 1 cm altından başlayarak xiphoida kadar içeren cilt insizyonunu kapsamaktadır. Mini sternotomilerde ise cilt insizyonu 10-12 cm olup sternum parsiyel olarak kesilmektedir. Sternal ayrılma klasik sternotomiye göre daha az olup ekspozur kısıtlıdır. Sternal ayrılmanın daha az olması kas yaralanması, kosta harabiyeti, omuz eklemi hasarı açısından daha koruyucudur.

Mini sternotomi aort kapak cerrahisi, mitral kapak cerrahisi, LAD bypass'ı ve bazı konjenital patolojilerin yapılmasından kullanılabilir. Ancak mini sternotomiler kalbin posterior yüzüne yapılacak işlemlerde klasik sternotomiye göre daha az imkan vermektedir. Lateral ve posterior alanlardaki koroner işlemlerde torakotomi daha etkilidir.

Mini sternotomi tekniğinde patolojinin lokalizasyonuna göre cilt insizyonu sonrasında cilt altı doku sefalik ve kaudal yönde diseke edilir. Cilt flebi oluşturmamak için sternumu incisura sternalisten kesmemek gerekir. Cilt insizyonunun inferiordan uygun interkostal aralıktan başlanarak sefalik bölgeye doğru ilerletilmelidir.

Transvers Sternotomi

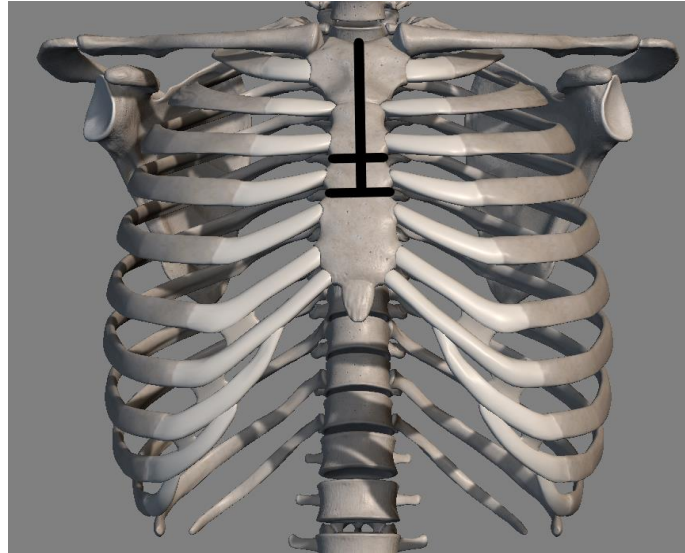
Sternum üçüncü interkostal aralıktan transvers olarak kesilir (Resim 3). Aort kapak cerrahisi için uygun ekspozur sağlanabilmektedir. Ancak sternal komplikasyonlar fazla olduğu için günümüzde tercihi azdır.



Resim 3 Transvers sternotomi

Üst Parsiyel Ters T Sternotomi

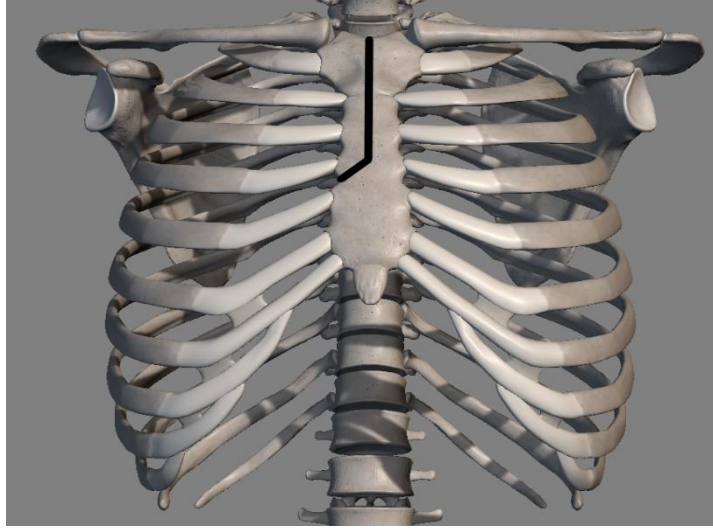
Cilt insizyonu incisura sternalis 'in 1 cm altından başlayıp üçüncü interkostal aralıkta sonlandırılır. Parsiyel sternotomi incisura sternalisten başlanarak yapılacak cerrahi işleme göre üçüncü veya dördüncü interkostal aralıkta transvers sternotomi ile sonlandırılır (Resim 4). Aort kapak cerrahisi, tip-A aort diseksiyonları (8) , mitral kapak cerrahisinde kullanılabilmektedir. Mitral kapağa sol atrial apendiksten ulaşılabilir. Sağ superior pulmoner vent kanülü yerleştirilmesi zordur.



Resim 4 Üst parsiyel ters "T" sternotomi

Sağ Üst Parsiyel Sternotomi

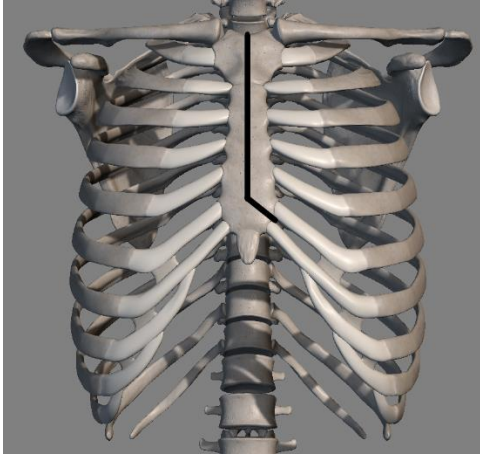
Dördüncü interkostal aralıktan başlayarak ‘‘J’’ şeklinde incisura sternalis’te sonlanan sternotomidir. Aort kapak cerrahisi için uygun bir yöntemdir (Resim 5). Eğer beşinci interkostal aralıktan başlanarak yapılırsa mitral kapak cerrahisi açısından uygun olmaktadır (9), (10). Klasik sternomide olduğu gibi kalbin kanülasyonuna izin vermektedir.



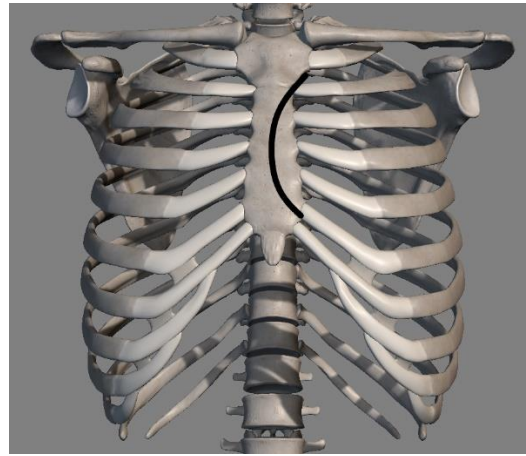
Resim 5 Sağ üst parsiyel sternotomi

Sol Parsiyel Sternotomi

Minimal invaziv koroner cerrahi işlemi için uygun bir yöntemdir. Altıncı interkostal aralıktan başlanarak ters "J" şeklinde incisura sternaliste sternotomi sonlandırılır (Resim 6). Başka bir yöntem ise yine altıncı interkostal aralıktan başlanarak sol birinci interkostal aralıkta sonlandırılarak "C" şeklinde sternotomidir (11)(Resim 7). Sternum ekartasyonu kısmen daha kolaydır. LAD, diagonal ve high obtus arterlerine ulaşım kolaydır. Kalbin inferior yüzüne ise ulaşım zordur.



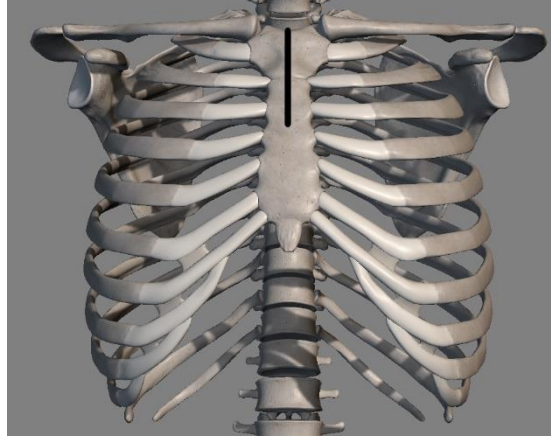
Resim 6 Sol parsiyel "J" sternotomi



Resim 7 Sol parsiyel "C" sternotomi

Parsiyel Üst 'I' Sternotomi

Parsiyel üst 'I' sternotomi incisura jugularisin hemen 2 cm altından yaklaşık 6-8 cm lik cilt insizyonu sonrasında sternotomi yapılarak gerçekleştirilir. Sternotomi üçüncü veya dördüncü interkostal aralıkta sonlandırılır (Resim 8). Aort kapak cerrahisi, mitral kapak cerrahisi ve bazı konjenital vakalarda iyi ekspozur sağlayabilmektedir.

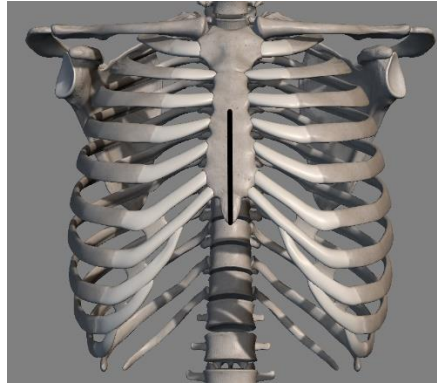


Resim 8 Parsiyel üst "I" sternotomi

Parsiyel Alt ‘I’ Sternotomi

Alt parsiyel ‘I’ sternotomi insizyonu üçüncü interkostal aralık seviyesinden başlar ve xiphoidea’ya kadar ilerletilir. Sternotomi ise xiphoidea dan başlanarak üçüncü interkostal aralıkta sonlandırılır (Resim 9). Bu yöntem ile çoklu koroner baypas ameliyatları, mitral kapak ameliyatları, triküspit kapak ameliyatları ve sağ atriotomi ile müdahale edilen konjenital kalp ameliyatları yapılabilir.

Parsiyel ‘I’ sternotomide sternum stabilizasyonu iyidir. Hastaya kozmetik iyileşme ve erken yara iyileşme açısından yarar sağlamaktadır.



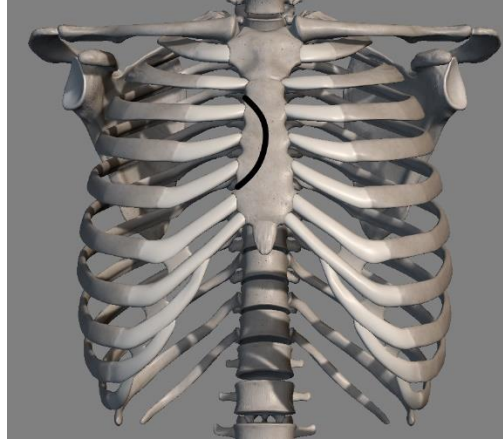
Resim 9 Parsiyel alt "I" sternotomi

Ters C Sternotomi

İkinci ve beşinci interkostal aralıkları kapsar. Manibrium sterni ve korpus sterni bütünlüğü bozulmaz. Ascendan aort , aort kökü ve sağ atriyum için iyi ekspozur sağlar. Sternotomi bir alt segmente yani beşinci interkostal aralığa ilerletildiğinde sağ atriya ulaşım kolaylaşmaktadır (12).

Cerrahi işlem ve kanülasyon tekniği için hastanın akciğer grafisi ve toraks bilgisayarlı tomografisi değerlendirilmeli, uygun kanülasyon ve cerrahi işleme karar verilmelidir. İncisura jugularis’in 3-4 cm altından yaklaşık 8-10 cm’lik cilt insizyonu sonrasında ikinci interkostal aralıktan beşinci interkostal aralığa doğru sternotomi ters ‘C’ şeklinde gerçekleştirilmelidir (Resim 10). Kullanım kolaylığı ve optimal sternotomi için redo-sternotomi testeresi kullanılabilir.

Manibrium sterninin korpus sterniden tam ayrılmadığı bu yöntemle sternal stabilizasyon daha iyi sağlanmaktadır. Mevcut cerrahi teknik ile aort kapak cerrahisi, mitral kapak cerrahisi sık görülen ASD ve VSD operasyonları yapılabilir.



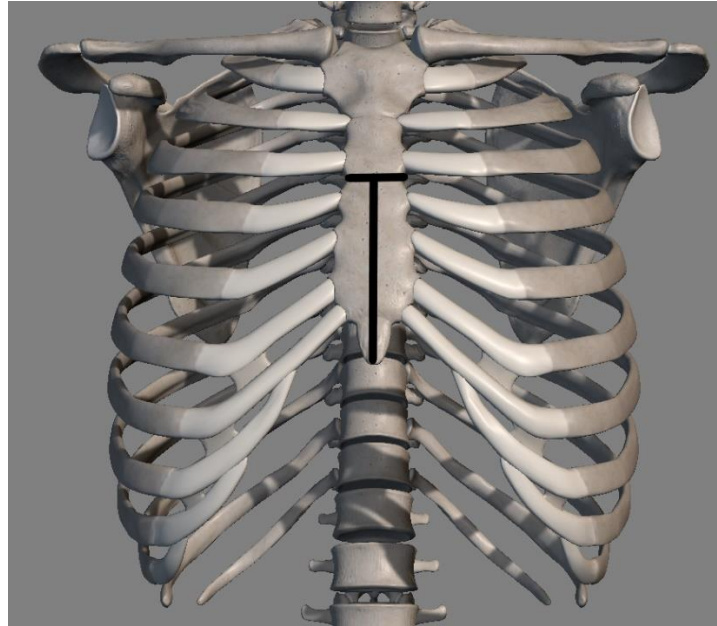
Resim 10 Ters "C" sternotomi

Alt Parsiyel T Sternotomi

Üçüncü interkostal hizadan başlayan xiphoideya uzatılan cilt insizyonu sonrasında xiphoideadan üçüncü veya dördüncü interkostal aralık hizasına kadar sternotomi yapılır (Resim11). Hangi seviyede sternotomi sonlandırıldı ise transvers bir sternotomi ile birleştirilir.

Mitral kapak, triküspit kapak, çoklu koroner bypass operasyonlarında tercih edilmektedir. Bazı konjenital vakalarda tercih edilebilmektedir. Aynı zamanda aort kapak operasyonlarında da kullanılabilmektedir (13).

Sternal stabilizasyon iyi bir şekilde sağlanması zordur. Transvers yapılan sternotomi ile bilateral internal mamarian arter yaralanma riski yüksektir. Bu iki dezavantaj operasyon için seçimini güçleştirmektedir.

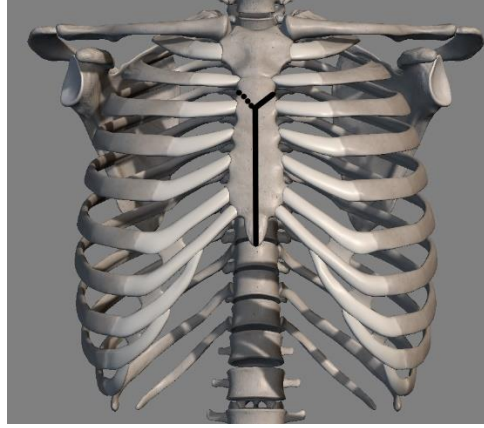


Resim 11 Alt parsiyel "T" sternotomi

Alt Parsiyel J Sternotomi

Üçüncü interkostal aralıktan başlanarak xiphoid e doğru cilt insizyonu yapılır. Sternotomi ise xiphoida dan başlanarak ikinci interkostal aralıkta sağa veya sola yönlendirilir (Resim 12).

Sağa yönlendirilmesi ile mitral kapak , triküspit kapak ile ilgili ve konjenital operasyonlar gerçekleştirilebilirken, sola yönlendirilmesi ile çoklu koroner bypass ameliyatları yapılabilmektedir.



Resim 12 Alt parsiyel "J" sternotomi

Inferior Xiphoid Yaklaşım

Xiphoida dan orta hatta kalacak şekilde umblikus mesafesinin yarısı kadar cilt insizyonu yapılır. Cilt ve cilt altı dokusu geçildikten sonra periton açılarak karın boşluğuna girilir. Gastro epiploik arter greft olarak hazırlanır.

Anterior mediastene ulaşıldıktan sonra diyafragma tutunduğu yerlerden serbestleştirilir. Diyafragma sabitleme dikişleri ile öne ve aşağı doğru çekilir. Bu yaklaşım ile sağ koroner arterin distali ve posterior desendan arterin proksimali rahatlıkla görülebilmektedir.

Parasternal İnsizyonlar

Sağ koroner arter gövdesi ve LAD sternal kenara paralel seyirli. Parasternal yaklaşımlar hem sağ koroner arter gövdesine hem de LAD'nin izdüşümüne uymaktadır. Üç, dört ve beşinci kosta kırkdağlarının rezeke edilmesi ile internal mamarian arterin tamamına erişim sağlamaktadır.

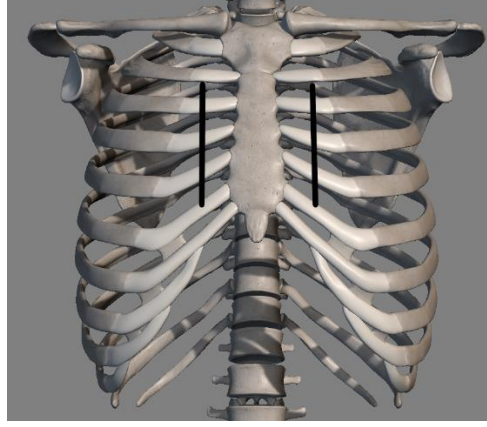
Parasternal insizyonlar sonrası perikarda koyulan askı dikişlerine verilen yönlendirme ile hedef koroner arterler anterior pozisyona gelirler. Sol parasternal yaklaşımda interkostal aralıktan laterale doğru yapılacak eksizyonlar ve perikarda askılarının sol lateralde çekilmesi ile diagonal arterlere ulaşım sağlanabilmektedir.

Parasternal kesilerde interkostal kasları gelişmemiş ve zayıf hastaların sternumunda paradoksal hareket gelişmesi mümkündür.

Sağ parasternal yaklaşım ile mitral kapak, triküspit kapak ve aort kapak cerrahisi gerçekleştirilebilmektedir. Mitral kapak cerrahisi üçüncü ve dördüncü kosta kırkdağlarının çıkartılması ile gerçekleştirilebilir. Mitral kapak cerrahisi esnasında parasternal yaklaşımda RİMA' nın bağlanması gerekmektedir. RİMA' nın bağlanması mevcut yöntemden cerrahları uzaklaştırmaktadır.

Sağ parasternal yaklaşımda femoral arter ve ven kanülasyonu tercih edilmektedir. Sağ superior pulmoner venden vent kanülü yerleştirilir. Aynı zamanda retrograd kardiyopleji kanülü kullanılabilmektedir.

Sağ parasternal aort cerrahisi ise ikinci ve üçüncü kostal kıkırdakların çıkartılması ile gerçekleştirilmektedir. Yine RİMA' nın bağlaması gerekebilmektedir. Bu yöntemde bir kostal segment yukarı çıkıldığı için sağ superior pulmoner vent kanülü yerleştirilmesi zordur. Retrograd kardiyopleji kanülü yerleştirilmesi imkansızdır.



Resim 13 Parasternal insizyonlar

Kaynakça

1. Ueno, G., & Ohno, N. (2020). Aortic valve approaches in the era of minimally invasive cardiac surgery. *Surgery today*, 50(8), 815–820. <https://doi.org/10.1007/s00595-019-01848-z>.
2. Maj, G., Regesta, T., Campanella, A., Cavoza, C., Parodi, G., & Audo, A. (2022). Optimal Management of Patients Treated With Minimally Invasive Cardiac Surgery in the Era of Enhanced Recovery After Surgery and Fast-Track Protocols: A Narrative Review. *Jo*.
3. Çaynak, B., & Sicim, H. (2022). Routine minimally invasive approach via left anterior mini-thoracotomy in multivessel coronary revascularization. *Journal of cardiac surgery*, 37(4), 769–776. <https://doi.org/10.1111/jocs.16259>.
4. Cetinkaya, A., Zerrouh, M., Liakopoulos, O. J., Hein, S., Siemons, T., Bramlage, P., Schönburg, M., Choi, Y. H., & Richter, M. (2020). Pulmonary herniation after minimally invasive cardiac surgery: review and implications from a series of 20 cases. *Journal*.
5. Aydin, S., Temur, B., Basgoze, S., Guzelmeric, F., Guvenc, O., & Erek, E. (2021). Toward Routine Minimally Invasive Ventricular Septal Defect Closure Via Right Lateral Minithoracotomy. *Frontiers in pediatrics*, 9, 708203. <https://doi.org/10.3389/fped.2021>.
6. Ramlawi, B., Bedeir, K., & Lamelas, J. (2016). Aortic Valve Surgery: Minimally Invasive Options. *Methodist DeBakey cardiovascular journal*, 12(1), 27–32. <https://doi.org/10.14797/mdcj-12-1-27>.
7. Babliak, O., Demianenko, V., Melnyk, Y., Revenko, K., Pidgayna, L., & Stohov, O. (2019). Complete Coronary Revascularization via Left Anterior Thoracotomy. *Innovations (Philadelphia, Pa.)*, 14(4), 330–341. <https://doi.org/10.1177/1556984519849126>.
8. Qiu, Z., Xiao, J., Wu, Q., Chai, T., Zhang, L., Li, Y., & Chen, L. (2022). Partial upper sternotomy for extensive arch repair in older acute type A aortic dissection patients. *BMC cardiovascular disorders*, 22(1), 117. <https://doi.org/10.1186/s12872-022-02>.
9. Radwan, M., Salewski, C., Hecker, F., Miskovic, A., Risteski, P., Hlavicka, J., Moritz, A., Walther, T., & Holubec, T. (2021). Mitral Valve Surgery via Upper Ministernotomy: Single-Centre Experience in More than 400 Patients. *Medicina (Kaunas, Lithuania)*.
10. Radwan, M., Bon, D., Dressen, L., Walther, T., Miskovic, A., Moritz, A., & Papadopoulos, N. (2020). Propensity-Matched Comparison of Two Different Access Modes for Minimally Invasive Mitral Valve Surgery. *Seminars in thoracic and cardiovascular surgery*, 3.
11. Takeda, M., Konishi, T., Fukata, M., & Matsuzaki, K. (2000). Partial sternotomy ("C" incision) as standard access for full range of adult cardiac operations. *The Japanese journal of thoracic and cardiovascular surgery : official publication of the Japanese*.
12. Aris A. (1999). Reversed "C" ministernotomy for aortic valve replacement. *The Annals of thoracic surgery*, 67(6), 1806–1807. [https://doi.org/10.1016/s0003-4975\(99\)00208-8](https://doi.org/10.1016/s0003-4975(99)00208-8).
13. Fenton, J. R., & Doty, J. R. (2013). Minimally invasive aortic valve replacement surgery through lower half sternotomy. *Journal of thoracic disease*, 5 Suppl 6(Suppl 6), S658–S661. <https://doi.org/10.3978/j.issn.2072-1439.2013.09.22>.

Koroner Arter Baypas Cerrahisinde Minimal İnvaziv Greft Hazırlama

Caner ÇELİK
Dinçer UYSAL

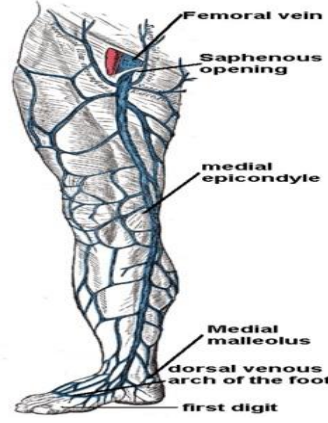
Giriş

Koroner arter baypas greftleme cerrahisinde kullanılmak üzere hazırlanan greftlerden büyük safen ven ve radial arter günümüzde endoskopik olarak çıkartılabilmektedir. Koroner baypas greftleme amacıyla internal torasik arter, radial arter ve safen ven en sık kullanılan greftlerdir. Geleneksel yöntem ile greft hazırlamada uzun cilt insizyonları ile açık disseksiyon yöntemi kullanılarak greftler hazırlanır. Bu yöntemin neden olduğu uzun insizyon bölgelerinde gelişen ameliyat sonrası ağrı ve ödem, cerrahi alan enfeksiyonları (lenfanjit, selülit, pürülan akıntı) ve yara yerinde açılma ve nörolojik komplikasyonlar sık görülmektedir. Bu komplikasyonlar hastaların ameliyat sonrası hastane yatış süresini uzatabilmekte, hastaneye tekrar yatış oranlarını artırmakta, hastaların ağrı yakınmalarını artırarak yaşam kalitelerini düşürmekte ve ameliyat sonrası morbiditeyi olumsuz yönde etkilemektedir. Komplikasyonlar göz önüne alındığında ve yara morbiditesi, hasta memnuniyeti minimal invaziv yöntemi doğrultusunda Greft hazırlama amacıyla 90'lı yıllarda minimal invaziv teknikler denenmiş fakat cerrahi ekipmanların yetersizliği sebebiyle benimsenememiştir. Günümüzde cerrahi ekipman kalitesinin artması ve bu yöntemi uygulayan ekiplerin tecrübelerinin de artmasıyla minimal invaziv yöntem oldukça yaygınlaşmıştır.

Greftlerin minimal invaziv yöntem ile çıkarılması ağrı, yara yeri enfeksiyonu ve nörolojik komplikasyonları minimuma indirmekte, hastane yatış sürelerini kısaltmakta, hasta konforunu ve memnuniyetini arttırmakta, maliyet tasarrufu sağlamakta, özellikle diyabetik ve obez hastalarda yara iyileşme süresini oldukça kısaltmaktadır. Sağladığı avantajlar sebebiyle minimal invaziv yöntem artık kılavuzlarda güçlü öneri şeklinde yerini almıştır. Minimal invaziv yöntemle hazırlanan greftler cerrahi travmayı azaltmak amacıyla periferik arter baypas cerrahisinde de kullanılabilir. (1)

Büyük Safen Ven (Vena Saphena Magna) Anatomisi

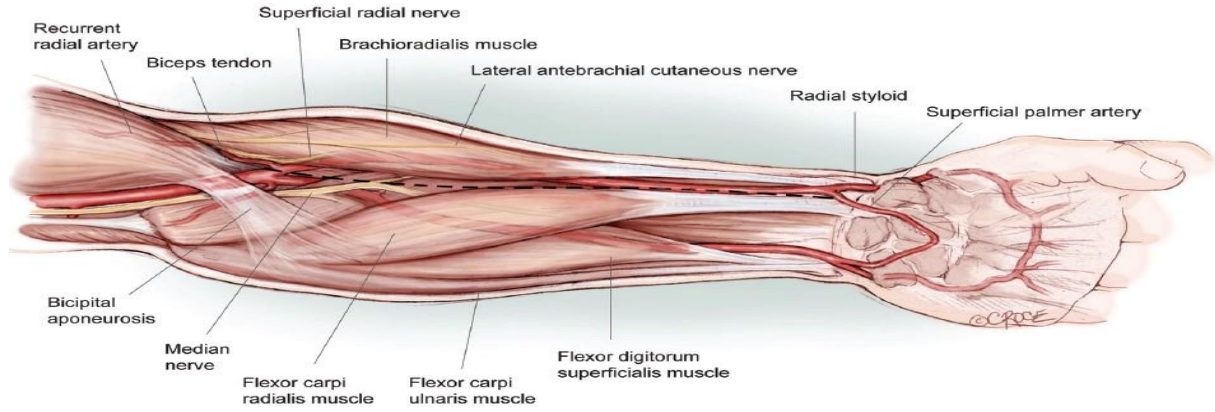
Vena saphena magna vücudun en uzun venidir ve kapakları vardır. Medialde dorsal ayak venlerinden başlar. Malleolus medialis'in önünden geçip bacağın ve uyluğun medialinde yukarıya doğru yükselir. Vena saphena magna daha sonra medial femoral kondilin arkasından kıvrılarak dizin posterior ve medial yönünde ilerler. (Şekil 1'de) Trigonum femorale'de hiatus sapheneus'tan geçerek vena femoralis'e açılır. Ayakta ve bacakta nervus sapheneus ile birlikte seyredir. Bu sinirin yaralanması özellikle diz altı kısımda ağrıya ve paresteziye neden olur.



Şekil 1. Safen ven anatomisi

Radial Arter Anatomisi

Radial arter antekubital bölgede brachial arterden ayrılarak biceps tendonun lateralinde seyreder. (Şekil 2’de) Flexör carpi radialis kası ile brachioradial kasın arasında seyrederek ön kolun distalinde yüzeyelleşir ve bu kasların tendonlarının arasında nabızı alınır. Anatomik enfiye çukurunun içinden, trapezium ve scaphoideum kemikleri üzerinden geçerek elin dorsal yüzüne gelir. Birinci dorsal interosseus kasın başları arasındaki boşluktan geçerek palmar yüze gelir. Palmar yüzde ulnar arterle birleşerek Palmar Arcus’u (arcus palmaris profundus) oluşturur.

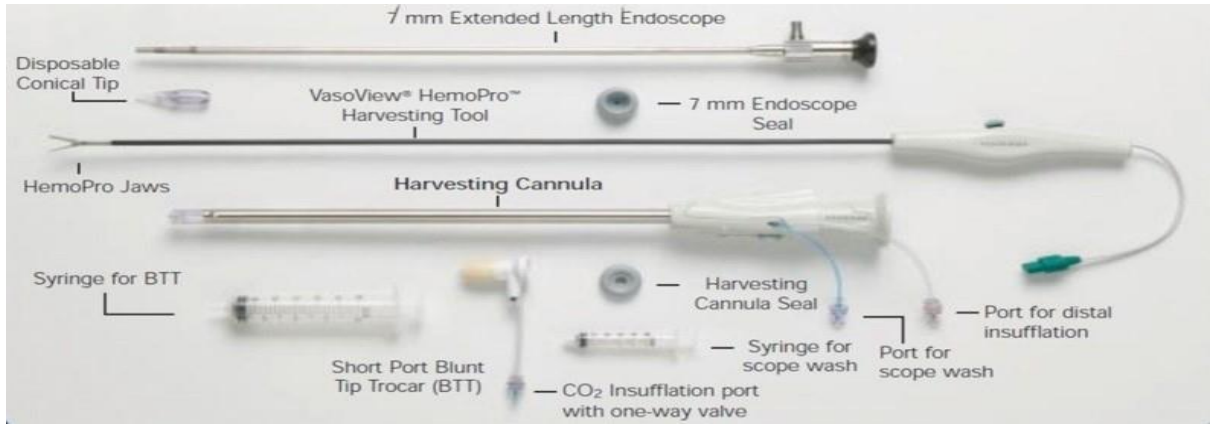


Şekil 2. Radial arter anatomisi

Büyük Safen Venin Greft Olarak Hazırlanması

Safen venin hazırlanması için endikasyonlar içinde koroner arter baypas cerrahisi, diyaliz fistülleri amacıyla arteriyovenöz greft, periferik vasküler baypas, serebral baypas olarak sıralanabilir. Mutlak bir kontrendikasyonu olmamasına karşın geniş varikozite, derin ven trombozu, düşük damar kalitesi safen venin kullanılmasına engel teşkil edebilir.

Endoskopik olarak greft hazırlamak için belirli cihazlar ve cerrahi ekipman gereklidir. Endoskopik görüntüleme amaçlı video kule sistemi, endoskopik optik lens, tünel oluşturmak amacıyla karbondioksit kaynağı, ışık kaynağı, balon uçlu bir trokar, bipolar elektrokoter cihazı, c-halka ve koter probu için kit, künt orbital dissektör. (Şekil 3’te) Bu işlem için pek çok firma özel sistemler üretmiştir [Vaso View HEMOPRO™ (Maquet Holding GmbH & Co., KG., Rastatt, Germany), VirtuoSaph™ (Terumo Cardiovascular Systems Corporation., MI, USA), Clear Gide (Sorin, USA)]. Bu cihazların temel çalışma mekanizmaları benzemekte fakat aralarında küçük farklılıklar bulunmaktadır. (2)



Şekil 3. Minimal invaziv greft hazırlamada kullanılan ekipmanlar

Teknik

İşlem öncesinde safen venin her iki bacakta radial arterin hazırlanacak kolda renkli doppler ultrasonografi ile haritalanması yapılmalıdır. Damarların konumu, yan dalların çıktığı yerler, lümen içi trombüs varlığı, geniş varikoziteler veya arteriyel stenoz varlığı gibi durumlar araştırılmalıdır. Bu işlem noninvaziv bir yöntem olup operasyon öncesi 10 dakika gibi bir sürede tüm operasyonun seyrini etkileyebilecek öneme sahiptir.

Hasta koroner arter baypas cerrahisi amacıyla genel anestezi altında her zamanki gibi konumlandırılır. Safen ven hazırlanacak taraftaki kalça eklemi dış rotasyonda diz eklemi ise 90-120 derece fleksiyonda olmalıdır. Pozisyonun stabilizasyonunu sağlamak amacıyla eklemler örtüler ile desteklenmelidir. Bacağın medial yüzünden dizin hemen altından gastroknemius kasının iç sınırında yaklaşık 2 cm'lik bir cilt insizyonu yapılır. Cerrahin tercihi veya hazırlanacak greft sayısına göre cilt kesisi distal veya proksimalden de yapılabilir. Sistem 7 mm'lik bir endoskopta birlikte kullanılmak üzere tasarlanmıştır. Kanülde endoskopu, C-halkasını, yıkama lümeni ve damar dallarının koterize edilebilmesi için ekipmanları barındırabilen 4 lümen bulunur. C-halkası, kaydırıcı ve döndürücü ile bağımsız olarak kontrol edilir. Cilt kesisinden safen ven bulunur ve ipek ile dönülür. İpek askı ile safen vene gerginlik verilir. Kesinin proksimal kısmında safen ven serbestlenerek tünel oluşturulur. Optik prob uygun trokar portu balonuna yerleştirilir ve cihazın düzgün orbital künt dissektör ucuyla kapatılır. Daha sonra ipek askı tutularak dissektör, venin anteriorundaki subkütan boşluğa sokulur. Ve bu tünele trokar yerleştirilir. Endoskopik video sistemi altında, trokar portunu insizyona kaydırmak için alet ven boyunca uyluğa doğru 3-4 cm ilerletilir. Balon şişirilir (25 cc hava). Ayrıca proksimal kısmın serbestlenmesinde safen venin kalitesi ve çapı ikinci kez kontrol edilmiş olur.

Bazı merkezlerde trombüs oluşumunu engellemek amacıyla bu aşamada santral yolla 5000 U heparin verilmektedir. Karbondioksit (CO₂) insüflasyonu başlatılır (insüflatörün basıncı: 10-12 mmHg; CO₂ akış hızı: 3 L/dk). Gaz insüflasyonu diseke edilen tüneli açık tutarak görselleştirmeyi iyileştirir. Karbondioksit hem kanamayı azaltır hem de safen venin yağlı dokudan uzaklaşmasını sağlar. Greft duvarının yaralanmasını ve avülsiyonları önlemek için disseksiyon nazikçe ve sabırla yapılmalıdır. Sırasıyla greftin anterior veya posterior kısmı daha sonrasında lateral kısımlar videoskopik olarak diseke edilir ve greft serbestlenir. (3)

Disseksiyon tamamlandıktan sonra c-ring, elektrokoter ve makas işlevi gören kollar yerleştirilerek yan dallar koterize edilmeye başlanır. Bu sistem ısı üretmez veya dalları kısaltmaz ve böylece safen venin bütünlüğünü korur. Yan dallar grefte en az 1 santimetre uzaklıktan koterize edilmelidir. Kan veya başka bir doku endoskopun distal lensini kapatırsa,

cerrah cihaza bağı enjektörü sıkabilir, salin püskürtebilir ve lensi temizleyebilir. İnguinal bölgeye yaklaşık 4-5 santimetre kalana kadar safen ven serbestlenir. İşlem tamamlandıktan sonra endoskop kanülü yardımı ile ciltten konum belirlenir ve o konuma 0,5-1 cm cilt kesisi yapılarak mosquito klemp yardımı ile bıçakla ve yakala tekniği ile safen ven yakalanır ve cilt kesisinden dışarı alınır ve kesilerek proksimal uç 2/0 veya 3/0 ipek ile bağlanır ve klipslenir. Distal kısım c-ring yardımı ile safen ven tünelden çekilerek distal kısımdan dışarıya çıkarılır. Daha sonra safen ven direkt bakı ile kesilir. Distal uç 2/0 veya 3/0 ipek ile bağlanır ve klipslenir. Greft sayısına bağı olarak distal uç kesilmeden aynı işlemler diz altı seviye için de yapılabilir. Tünel hemostaz amacıyla endoskopik olarak son bir kez kontrol edilir ve antibiyotik ile ıslatılmış gazlı bez 5-10 dakika tünel içerisinde bekletilir.

Bazı merkezler rutin olarak tünel içerisine dren yerleştirirken bazı merkezler sadece gerek gördükleri durumda yerleştirirler. Safen ven tamamen ortaya çıkarıldıktan sonra, distal lümene safen çam ağacı yerleştirilir ve sabitlenir. Safen çam ağacına bağı bir şırınga kullanılarak nazikçe distansiyon yapılarak hemostaz kontrol edilir. Kanama bölgelerini kontrol etmek için bulldog klemp ile segment segment sıkıştırılırken vene bir heparinize kan solüsyonu enjekte edilir. Tüm dallar 4-0 ipek bağlarla bağlanır; küçük avülsiyonlar 7/0 polipropilen süturlar ile onarılabilir. Safen ven tamamen hazırlandıktan sonra salin içerisinde bekletilir. Anastomoz öncesi son kontrol yapılır ve safen venin içersinden rezidü trombüs uzaklaştırmak amacıyla salin geçilir. İnsizyonlar uygun şekilde kapatıldıktan sonra alanı hemostatik tutmak amacıyla bacak orta basınçlı elastik bandaj ile sarılır.

Komplikasyonlar

Endoskopik greft hazırlamada en sık görülen komplikasyon yara enfeksiyonudur. Geleneksel yöntemle göre risk minimumdur. Hematom, yara açılması, lenfanjit, sellülit, ödem, inflamasyon ve yağ nekrozu da komplikasyonlar içerisindedir. Safen sinirin yaralanması hiperaleji ve paresteziye sebep olabilir. Karbondioksit insuflasyonuna bağı pnömoperitoneum, subkutan ektravazasyon ve hava embolisi meydana gelebilir. Tedavi karbondioksit emilene kadar insuflasyonun durdurulması ve hemodinamik olarak durumun desteklenmesidir.

Radial Arterin Greft Olarak Hazırlanması

Büyük safen venin minimal invaziv yöntem ile hazırlanması ve sağladığı avantajlar radial arterin de minimal invaziv olarak çıkartılabileceği düşüncesini ortaya koymuştur. Yakın zamanda, endoskopik olarak radial arter hazırlanmasının daha iyi yara görünümü ile ilişkili olduğunu ve açık cerrahi yöntemle göre daha az ağrı ve daha az yara komplikasyonu ile güvenli ve etkili olduğu kanıtlanmıştır. (4)

Koroner arter baypas greftleme cerrahisinde arteryel greft olarak internal torasik arterden sonra ikinci sıklıkta kullanılan arteryel greft radial arterdir. Dezavantajı vazospazmın çok görülmesi olup kalsiyum kanal blokerleri ile bunun önüne geçilmesi radial arteri daha çok tercih edilen greft haline getirmiştir.

Ameliyattan önce, yeterli kollateral dolaşımı doğrulamak için, modifiye Allen testi, Doppler değerlendirmesi, nabız oksimetresi ve perfüzyon indeksi gibi testler yapılır. Allen testi pozitifse veya perfüzyon indeksi %45'in altındaysa radial arter kullanılmaz. Radial arter alımının diğer kontrendikasyonları arasında Raynaud hastalığı, Dupuytren kontraktürü, romatoid artrit, skleroderma, karpal tünel sendromu, subklavian stenoz ve diyaliz gerektiren böbrek yetmezliği sayılabilir.

Hasta koroner arter baypas greftleme cerrahisi için konumlandırıldıktan sonra rutin olarak dominant olmayan koldan radial arter greft hazırlanması amacıyla kol tahtası üzerinde 90 derece açılarak pozisyon verilir. Kolun üst kısmına steril olarak tansiyon manşonu ile turnike uygulanır. İşlem öncesinde distalden proksimale parmaklardan dirseğe kadar elastik bandaj uygulaması ile kan boşaltılır ve manşon şişirilir.



Şekil 4. Radial arter klemlenerek oksijenizasyon kontrolü

Radial arter üzerine bilek kıvrımının proksimalinden 3 santimetrelilik kesi yapılarak radial arter bulunur ve lastik tape ile dönülür. Kollateral dolaşımı tekrar değerlendirilmek amacıyla radial arter bulldog klemp ile klemlenir ve elin oksijenizasyonuna işaret parmağına yerleştirilen oksimetre ile bakılır. (Şekil 4'te) Oksijenizasyon bozulur ve iskemi bulguları görülürse işleme son verilir. İskemi bulgusu gelişmez ve ulnar arter yeterli akımı sağlayabilirse safen ven greftin hazırlanmasında anlatıldığı gibi radial arter üzeri proksimal kısımda serbestlenerek balon uçlu trokar yerleştirilir. Karbondioksit akımı başlanır. Radial arter, radial arter ile teması ve vazospazmı en aza indirmek amacıyla eşlik eden vena comitantes ile birlikte pedikül olarak sırasıyla anterior veya posterior daha sonra lateral duvarlar olacak şekilde disseke edilir. Bu diseksiyona antekübital fossadaki rekürren radial veya venöz pleksus seviyesine kadar devam edilir.

Safen venin hazırlanmasından farklı olarak brakiyoradialis kasının fasyotomisi, tünelini genişleterek, grefti yağ dokudan uzaklaştırarak exposure artırmak ve ayrıca endoskopik greft hazırlama işleminden sonra herhangi bir kanama meydana gelirse kompartman sendromu riskini azaltmak için yapılır. Fasya distal önkoldan orta veya proksimal önkola doğru serbest bırakılmalıdır.

Fasyatomi tamamlandıktan sonra safen venin hazırlanmasında anlatıldığı şekilde c-ring yardımı ile radial arter manipüle edilerek yan dallar koterize edilir. Tüm dallar koterize edildiğinde c-ring ile en distal seviyeye kadar tüm radial arter tekrar kontrol edilir.

Antekübital bölgeden radial arter üzerine 0,5-1 santimetrelilik cilt kesisi yapılır. Bıçakla ve yakala tekniği kullanılarak dışarıya alınır distal kısım kesilerek proksimal kısım bağlanır ve klipslenir. İkinci yöntem ise endoskopik görüntü altında damar halkası tekniği (endoloop) kullanılarak bağlanır ve kesilir. Radial arter pedikülü distale doğru çekilerek trokardan dışarıya çıkarılır. Rutin şekilde hazırlanır yan dallar bağlanır ve klipslenir. Papaverin ve heparinize hasta kanı ile yıkanarak saklanır.

Hemostaz amacıyla turnike tansiyon manşonu indirildikten sonra tünel son kez kontrol edilir ve gerekli yerlere koterizasyon yapılır. Cilt kesileri uygun şekilde kapatıldıktan sonra elastik bandaj ile kol parmaklardan dirseğe kadar sarılarak hemostatik kalması sağlanır. Postoperatif dönemde her merkezin kendi protokolüne göre hastaya kalsiyum kanal bloker tedavisi başlanır.

Safen vende anlatılan avantajlar radial arter için de geçerilidir. Nörolojik komplikasyonlar, enfeksiyöz olaylar, yara iyileşmesi, ağrı ve kozmetik sonuçlar minimal invaziv yöntem ile radial arter hazırlanmasında çok daha üstün bulunmuştur.

Sonuç

Yapılan pek çok meta-analiz de endoskopik greft hazırlanması tekniği özellikle diyabet, obezite ve periferik vasküler hastalık varlığında yara yeri enfeksiyonu, enfektif olmayan yara iyileşme bozukları (hematom, nekroz, cerrahi debridman ihtiyacı, seroma), ameliyat sonrası ağrı, hareketlilik ve hasta memnuniyeti, hastanede kalış süresi ve maliyet açısından geleneksel yöntemle göre üstün bulunmuştur. Postoperatif miyokard enfarktüsü (ilk 30 gün), damar grefti stenozu, tekrarlayan anjina, tekrar revaskülarizasyon ihtiyacı, erken ve orta dönem mortalite açısından endoskopik yöntem ile geleneksel yöntem arasında anlamlı fark bulunmamıştır. (5)

Fakat bunlarla ilgili daha çok çalışmaya ihtiyaç vardır ve risksiz bir teknik olarak kabul edilemez. Endoskopik greft hazırlama tekniğinin başlıca dezavantajları arasında öğrenim eğrisinin yavaş olmasıdır. Endoskopik olarak greft hazırlama yönteminde geleneksel yöntemle göre 3-5 kat daha sık görülen dikiş onarımı gerektiren avülsiyonlar veya yırtık yan dallar gibi makroskopik lezyon riski, insüflasyon sırasında artan CO2 emilimi ve emboli riski ve endoskopik yöntemle hazırlanan greftlerin uzun vadeli açıklık oranlarına ilişkin veri eksikliği sebebiyle daha çok çalışmaya ihtiyaç vardır. Sonuç olarak endoskopi olarak greft hazırlama koroner arter baypas cerrahisi için greft hazırlanmasında güvenli bir teknik olarak görünmektedir ve düşük postoperatif ağrı ve yara enfeksiyonu insidansının yanı sıra yüksek hasta memnuniyeti ile sonuçlanmaktadır. Kanıtlar kısa süreli randomize olmayan çalışmalara ağırlık verdiğinden, uzun vadeli sonuçları tahmin etmek için yetersiz olduğundan, ven grefti oklüzyonu ve stenoza odaklanan uzun vadeli çalışmalar gibi daha fazla çalışma yapılması gerekmektedir.

Kaynakça

1. ZINGARO, Carlo, et al. Endoscopic vein-graft harvesting in coronary artery bypass surgery: Tips and tricks. Multimedia Manual of Cardiothoracic Surgery: MMCTS, 2019, 2019.
2. RAJA, Shahzad G.; SARANG, Zubair. Endoscopic vein harvesting: technique, outcomes, concerns & controversies. Journal of thoracic disease, 2013, 5.Suppl 6: S630.
3. AKOWUAH, Enoch, et al. Endoscopic vein harvesting. Journal of Thoracic Disease, 2021, 13.3: 1899.
4. NAVIA, José L., et al. Endoscopic radial artery harvesting procedure for coronary artery bypass grafting. Annals of Cardiothoracic Surgery, 2013, 2.4: 557.
5. HUANG, Tzu-Yen, et al. Radial artery harvesting in coronary artery bypass grafting surgery—endoscopic or open method? A meta-analysis. Plos one, 2020, 15.7: e0236499.

Çocuk Yoğun Bakım Ünitesinde Kardiyopulmoner Resüsitasyon Monitörizasyonu

Edin Botan¹

Giriş

Yüksek kaliteli kardiyopulmoner resüsitasyonu (KPR) başlatmak ve sürdürmek, yüksek hayatta kalım ve olumlu nörolojik sonuçlar ile ilişkilidir. Bu nedenle KPR kalitesini değerlendirmek ve yönlendirmek için noninvaziv ve invaziv izleme teknikleri kullanılabilir.

İnvaziv Hemodinamik İzlem

“KPR uygulanırken etkilerinin ölçülmemesi, irtifadan habersiz olarak uçmaya benzer” ifadesi 1996’da Dr. Max Harry Weil tarafından söylenmiş olup, canlandırmanın o sırada ortaya çıkan etkilerinin ölçülmesinin önemini ortaya koymaktadır (1).

KPR sırasında invaziv hemodinamik izlem, kompresyonlar ve verilen ilaçlarla oluşturulan kan basınçları hakkında bilgi sağlar ve kurtarıcıların KPR kalitesini yönlendirmek için yardımcı olur. Kalıcı arteriyel kateter ile izlenen dalga formlarının, KPR esnasındaki göğüs bası derinliğinin ve KPR etkinliğinin değerlendirilmesi bakımından yol gösterici olabileceği bilinmektedir (2-3). Yapılan iki randomize kontrollü hayvan çalışmasında invazif hemodinamik monitörizasyon eşliğinde KPR uygulandığında spontan dolaşıma dönüş ve sağkalım bakımından daha iyi sonuçların alındığı gösterilmiştir(4). Pediatrik hastane içi kardiyak arrestte, resüsitasyonun ilk dakikalarında invaziv arteriyel kan basıncı izlemi yüksek sağkalım ve iyi nörolojik sonuçlar ile ilişkilidir. Koroner perfüzyon basıncı (KPB), arteriyel diyastolik basınç ile sağ atriyum diyastolik basıncının farkı olup, doğrudan ölçümü mümkün olmayan miyokard perfüzyonunu gösteren indirekt bir parametredir. Yapılan bir çalışmada KPB’nin <15 mmHg, 15-25 ve >25 mmHg olduğu olgularda spontan dolaşıma geri dönüş oranlarının sırasıyla %0, %46 ve %79 olarak saptandığını bildirilmiştir. KPR’nin ilk dakikalarında diyastolik kan basıncının bir yaşından küçük çocuklarda >25mmHg üzeri ve bir yaşından büyük çocuklarda 30mmHg üzeri tutulduğunda hastaneden taburcu olana kadar hayatta kalma olasılığının %70 olduğu görülmüştür (6).

Kardiyopulmoner Resüsitasyon Geri Bildirim Cihazları

Pediatrik sağlık hizmeti sağlayıcılarının simülasyon denemelerinde, KPR sırasında görsel geri bildirim aldıklarında (geri bildirim alınmamasına kıyasla) göğüs kompresyon derinliğinde ve sayısında önemli bir gelişme olduğu gösterilmiştir. Çocuk yoğun bakımda 1,75-17 yaş arasındaki kardiyak arrestlerde KPR kalitesini ölçen bir cihaz (Heartstart MRx defibrillator with Quality-CPR Technology, Philips Healthcare and Laerdal Medical AS) kullanılarak yapılan çalışmanın sonuçlarına göre, KPR esnasında diastolik kan basıncının ≥ 30 mmHg olduğu olgularda AHA tarafından önerilen ≥ 100 bası/dakika ve ≥ 38 mm bası derinliğinin sağlandığı gösterilmiştir (7-8).

¹ Uzm. Dr. SBÜ Van Bölge Eğitim ve Araştırma Hastanesi

Ekokardiyografi

Kardiyopulmoner resüsitasyon sırasında perikardiyal tamponad ve yetersiz ventriküler dolum gibi potansiyel olarak tedavi edilebilir arrest nedenlerini belirlemek için ekokardiyografi düşünülebilir. Ancak inceleme sırasında göğüs kompresyonlarına mümkün olduğunca ara verilmemesi gerekmektedir (9).

Soluk Sonu Karbondioksit Basıncı (ETCO₂)

Kapnografi kullanılarak soluk sonu karbondioksit basıncının (ETCO₂) ölçülmesi, kardiyak arrest sırasında kalp debisi ve organ perfüzyonu hakkında fikir veren invaziv olmayan bir yöntemdir. Bu nedenle KPR kalitesini izlemek ve spontan dolaşımın geri dönüşünü tahmin etmek için kullanılabilir. KPR sırasında ani bir ETCO₂ artışı, spontan dolaşımın geri döndüğünü destekler (10).

Elektroensefalografi Monitörizasyonu

Sürekli elektroensefalografi (EEG) monitörizasyonu yoğun bakımlarda daha yaygın olarak kullanılmaya başlandı. Kritik durumdaki birçok aslında fark edilebilir bir klinik bulgusunun olmadığı anlaşılmıştır. Sürekli EEG monitörizasyonu yapılan 570 hastayı içeren bir çalışmada, hastaların %19'unda nöbet saptanmış ve bunların %92'sinde konvülfif olmayan nöbetler olduğu görülmüştür. Çocuklarda kardiyak arrest sonrası konvülfif olmayan nöbetler ve konvülfif olmayan status epileptikus sık görülür, kötü sonuçlarla ilişkilidir ve bu iki durumda EEG monitörizasyonu yapılmadan tespit edilemez. Amerikan Klinik Nörofizyoloji Derneği ve AHA'da çocuklarda kardiyak arrest sonrası ensefalopati hastalarda nöbetlerin tespiti için sürekli EEG izlemesini önermektedir.

Near-Infrared Spektroskopi

Near-infrared spektroskopisi (NIRS), hemoglobin doygunluğunu hesaplamak için yakın kızılötesi spektrum fotonlarını (700 ila 1300 nm) kullanan, girişimsel olmayan optik bir tekniktir. Dokudaki ışık absorpsiyon derecesine göre bir maddenin konsantrasyonunun ölçülebileceğini savunan Beer-Lambert ilkesine göre çalışır. Oksihemoglobin ve deoksihemoglobin, bu spektrumda farklı absorpsiyon özelliklerine sahiptir. Hemoglobinin arteriyel satürasyonunu ölçen nabız oksimetresinden farklı olarak NIRS, 1 mm'den küçük tüm damarlardaki (arteriyoller, kılcal damarlar ve venüller dahil) oksijen satürasyonunu ölçer. Nabız oksimetresi ile diğer önemli farklılıklar, NIRS izlemesinin pulsatil akışa bağlı olmaması ve kalp durması gibi düşük kan akışı durumlarında okuma sağlayabilmesidir. Serebral NIRS cihazları kraniyuma yerleştirildiğinde frontal lobların yüzeyel kısmındaki miks oksijen satürasyonunu ölçebilir. Kardiyak arrest sırasında hem KPR kalitesini yönlendirmek hem de prognozu değerlendirmek için son zamanlarda kullanımı artmaktadır. Çocuklarda ise 2009 yılında yapılan çalışmada, acil serviste ketamin, fentanil, propofol gibi değişik ajanların kullanılmış olduğu 100 çocukta, serebral oksimetre, nabız oksimetre ve kapnograf'tan hangisinin olası problem gelişimine karşı en duyarlı belirteç olduğu araştırılmış, serebral oksimetre ile bölgesel oksijen satürasyonu ölçümünün en duyarlı belirteç olduğu saptanmıştır (11-12).

KAYNAKLAR:

- 1-Sutton RM, Friess SH, Maltese MR, Naim MY, Bratinov G, et al. Hemodynamic-directed cardiopulmonary resuscitation during in-hospital cardiac arrest. *Resuscitation*. 2014;85:983-6.
2. Guinot pG, Guilbart M, Hchikat AH, Trujillo M, Huette p, Bar S, et al. Association Between end-Tidal carbon Dioxide pressure and cardiac output During Fluid expansion in operative patients Depend on the change of oxygen extraction. *Medicine (Baltimore)* 2016;95(14):e3287.
3. Donoghue A, Hsieh Tc, Myers S, Mak A, Sutton r, nadkarni v. videographic assessment of cardiopulmonary resuscitation quality in the pediatric emergency department. *resuscitation*. 2015;91:19-25.
- 4.Sutton RM, Friess SH, Bhalala U, Maltese MR, Naim MY, et al. Hemodynamic directed CPR improves short-term survival from asphyxia-associated cardiac arrest. *Resuscitation*. 2013;84:696-701.
5. Paradis NA, Martin GB, Rivers EP, Goetting MG, Appleton TJ, et al. Coronary perfusion pressure and the return of spontaneous circulation in human cardiopulmonary resuscitation. *JAMA*. 1990;263:1106-13.
6. Gazmuri rJ, Ayoub IM, radhakrishnan J, Motl J, upadhyaya Mp. clinically plausible hyperventilation does not exert adverse hemodynamic effects during cpr but markedly reduces end-tidal pco(2). *resuscitation*. 2012;83:259-64.
7. Topjian AA, raymond TT, Atkins D, chan M, Duff Jp, Joyner Jr Bl, et al. part 4: pediatric basic and advanced life support: 2020 American Heart Association guidelines for cardiopulmonary resuscitation and emergency cardiovascular care. *circulation* 2020;142:S469-523.
8. Morgan rW, Kilbaugh TJ, Shoap W, Bratinov G, lin Y, Hsieh Tc, et al. A hemodynamic-directed approach to pediatric cardiopulmonary resuscitation (hd-cpr) improves survival. *resuscitation* 2017;111:41- 7.
9. Sutton rM, reeder rW, landis W, Meert Kl, Yates Ar, Berger JT, et al. chest compression rates and pediatric in-hospital cardiac arrest survival outcomes. *resuscitation* 2018;130:159–66.
10. lin S, Scales Dc. cardiopulmonary resuscitation quality and beyond: The need to improve real-time feedback and physiologic monitoring. *crit care* 2016;20:182.
11. Sutton rM, reeder rW, landis W, Meert Kl, Yates Ar, Berger JT, et al. chest compression rates and pediatric in-hospital cardiac arrest survival outcomes. *resuscitation* 2018;130:159–66.
12. Berg rA, reeder rW, Meert Kl, Yates Ar, Berger JT, newth cJ, et al. end-tidal carbon dioxide during pediatric in-hospital cardiopulmonary resuscitation. *resuscitation* 2018;133:173-9.

Gebelikte Tiroid Hastalıkları Nasıl Tedavi Edilmeli?

Özlem DOĞAN¹

Giriş

Gebelik sırasında birçok organda olduğu gibi tiroidde de adaptif birtakım değişiklikler olur. Yükselen östrojenin etkisiyle tiroksin bağlayıcı globulin (TBG) düzeylerinde 2 kat kadar artış meydana gelir. Bunun dışında silaizasyon ile TBG klirensinde azalma görülür (Ain, Mori, & Refetoff, 1987). Serbest T4 (sT4) ve serbest T3 (sT3) düzeylerinin stabil seyredebilmesi için TBG düzeyindeki artışa cevap olarak T4 ve T3 üretiminde artış olur. Gebeliğin 20. haftasına kadar total T4 ve T3 üretimindeki artış devam eder. Bunun dışında TSH ile aynı alfa subunitesi sahip olan ve TSH etkisini taklit edebilen, gebeliğin 10.-12. haftasına kadar artmaya devam eden insan koryonik gonadotropin (hCG) nedeniyle özellikle hCG piki döneminde sT4 ve sT3 düzeyleri genellikle normal aralıkta kalmaya devam edecek şekilde hafifçe artıp TSH düzeyleri baskılanabilir (Ballabio, Poshychinda, & Ekins, 1991). Çoklu gebeliklerde ve hiperemesis gravidarumda çok yüksek hCG değerleri görülebilir. hCG ilişkili hipertiroidi durumu geçici olup normal fizyolojik değişim olarak düşünülmelidir.

Fetal tiroid gelişiminde 10.-12. haftalarda fetal TSH belirir, tiroid iyot konsantre etmeye ve iyodotironinleri sentezlemeye başlar. Ancak bu üretim 18-20. haftaya kadar az miktarda kalır. Sonraki haftalarda artar (Burrow, Fisher, & Larsen, 1994). Fetüsün fonksiyonel tiroid dokusu olmadığından ilk trimesterde büyüme gelişme için maternal tiroid hormonları önemlidir. Doğum sırasında yenidoğanın TSH düzeyi yüksek, serbest T4 ve T3 düzeyleri düşük sınırdadır. Doğum sonrası 48. saatte TSH 10-15 mU/L, serbest T4 ve T3 erişkin değerinin hafif üzerine çıkar. Bunun dışında Graves'li gebelerde TSH reseptör antikoru plasentadan geçerek fetal hipertiroidi ya da hipotiroidiye neden olabilir.

Gebelik ve Hipotiroidi

Gebelikte hipotiroidin tanı ve tedavisi gebe olmayanlarla benzerdir. Çoğu hasta asemptomatik olmakla beraber halsizlik, yorgunluk, soğuğa tahammülsüzlük, kabızlık, kilo alımı gibi yanlışlıkla hamileliğe bağlanabilecek semptomlarla da seyredebilir. Gebelik sırasında tiroid fonksiyonları TSH ve sT4 ile taranır. Sonuçlarda uyumsuzluk varsa total T4 düzeyine de bakılabilir. Tanı için kullanılacak testlerde popülasyona ve trimestere özgü TSH ve trimestere özgü sT4 düzeyleri dikkate alınmalıdır (Alexander & ark, 2017). Ancak çoğu laboratuvar bu değerler mevcut değildir. Bu nedenle değerlendirme yaparken TSH için normal aralık 7-12. haftalar arasında 0,1-4 mU/L, diğer trimesterlerde gebe olmayanlarla benzer aralıklara kademeli olarak dönmesi gerekir. Çeşitli çalışmalarda ilk trimester için TSH alt sınırı 0,03-0,1 mU/L olarak tespit edilmiştir. Total T4 düzeyleri artan TBG nedeniyle 7. haftadan itibaren her hafta %5 kadar artar ve 16. haftada gebe olmayanların 1,5 katına yükselir. sT4 ölçümü için en uygun yöntem likit kromatografi/tandem mass spektrometridir. Ancak bu yöntem tüm dünyada ulaşılması zor ve pahalıdır. Bu nedenle diğer ölçüm yöntemleri ile yapılan tetkiklerde sT4 için

¹ Uzman Doktor, Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Endokrinoloji Kliniği

gebeliğe özel, alt sınırı daha düşük olan referans aralıkları tespit edilmelidir. sT4 gebeliğin ilerleyen haftalarında düşme eğilimine girebilir (izole maternal hipotiroidi). Tarama yapılan gebelerde aşikâr hipotiroidi %0,3-0,5, subklinik hipotiroidi %2-2,5 arasında gözlenir (Allan& ark, 2000). İyot yeterli bölgelerde en sık neden Hashimoto tiroiditi iken diğer bölgelerde iyot eksikliğidir.

Hipotiroidinin ciddiyetine göre oluşabilecek komplikasyonlar değişkendir. Aşikâr hipotiroidide anovulasyon daha sıktır ve gebe kalanlarda da ilk trimester düşüklerine daha fazla rastlanır (Hallengren, Lantz, Andreasson, & Grennert, 2009). Gebeliği devam eden hastalarda preeklampsi-gestasyonel hipertansiyon, ablasyo plasenta, fetal kalp atış hızında değişim, preterm eylem, düşük doğum ağırlığı, sezaryen sıklığında artış, postpartum hemoraji, perinatal morbidite-mortalite ve çocuklarda nöropsikolojik ve bilişsel bozukluk gözlenebilir (Mannisto& ark, 2013). Subklinik hipotiroidide aşikâr hipotiroidiye göre komplikasyon riski daha düşük olmakla beraber TSH yüksekliği ile de ilişkili olarak preeklampsi (Toloza& ark, 2022), preterm eylem, ablasio plasenta, neonatal respiratuvar distres sendromu ve gebelik kaybı ötiroid gebelere daha sık görülmektedir (Knosgaard, Andersen, Hansen, Vestergaard, & Andersen, 2023). TSH değeri yüksek gebelerin %30-60'ında anti TPO değeri de yüksektir. Mevcut riskler anti TPO değeri yüksek subklinik hipotiroidili gebelerde anti TPO değeri düşük olanlara göre daha yüksektir (Liu& ark, 2014). Subklinik hipotiroidili gebelerin çocuklarında bazı çalışmalarda desteklenmese de bilişsel gelişimde gerilik saptanmıştır. Bu durum TSH değerine, anti TPO pozitifliğine, annenin iyot durumuna göre de değişkenlik göstermektedir.

Tanı

Ülkemizde gebeliğin ilk muayenesinde TSH ile tiroid hastalığı taraması yapılmaktadır. İyot eksikliği bölgesinde yaşama, hipotiroidi semptomları, tiroid hastalığı öyküsü, anti TPO yüksekliği, tiroid cerrahisi öyküsü, amiodaron, lityum gibi ilaç kullanımı, baş-boyuna radyoterapi öyküsü, otuz yaş üzeri olma, tip 1 diyabet, tekrarlayan düşük veya erken doğum hikayesi, ikiz gebelik öyküsü, BMI ≥ 40 kg/m², infertilite öyküsü gibi durumlarda TSH ile tarama daha da önem kazanır.

- İlk trimesterde ölçülen TSH değeri $< 2,5$ mU/L ise normal olarak kabul edilir.
- TSH değeri 2,5-4,0 mU/L arasında ise komplikasyon riskini öngörebilmek için anti TPO ölçümü de eklenmelidir.
- TSH > 4 mU/L ise aşikâr hipotiroidi ile subklinik hipotiroidiyi ayırabilmek için serbest T4 ölçümü de yapılmalıdır.

Radyoaktif iyot tedavisi, hemitiroidektomi, radyasyon hikayesi gibi hipotiroidi açısından riskli durumdaki hastalarda başlangıç TSH değeri normal olsa bile ilk trimesterde ayda bir, 2. ve 3. trimesterde birer kez takip yapılmalıdır. Subklinik tiroid hastalığı veya izole sT4 değişikliği mevcutsa birkaç hafta sonra testler tekrar edilmelidir.

Tedavi

Daha önce tedavi almayanlarda tedavi başlama kararı TSH düzeyi ve anti TPO yüksekliği ile verilmektedir.

- TSH 2,5-4 mU/L arasında ve anti TPO yüksek ise replasman başlanabilir (50 mcg/gün levotiroksin)
- TSH 2,5-4 mU/L arasında ve anti TPO negatif ise tedavi gerekli değildir.
- TSH >4 mU/L serbest T4 normal ise replasman başlanabilir. (1 mcg/kg/gün levotiroksin)
- TSH >4 mU/L serbest T4 düşük ise replasman başlanabilir. (1,6 mcg/kg/gün levotriksin)

Levotiroksin sabah aç karnına kahvaltıdan en az yarım saat önce alınmalıdır. Kalsiyum, demir gibi preparatlarla arasında da en az 4 saat olmalıdır. Tedavi başlanan hastalarda hedef TSH değeri <2,5 mU/L olmalıdır. Buna ulaşmak için 4 haftalık periyotlarda takip önerilir. Hedefe ulaşamayan hastalarda doz 12,5-25 mcg/gün kadar arttırılabilir. Gebeliğin ilerleyen haftalarında doz değişmediği sürece takip aralıkları uzatılabilir. Fazla tedavi alan hastalarda preterm eylem (Lemieux& ark, 2021) ya da çocukta davranış bozuklukları (Hales& ark, 2020) görülebilir.

Gebelik sonrası subklinik hipotiroidi ile tedavi verilen çoğu hastanın doğum sonrası ilaca ihtiyacı kalmaz. Emziren kadınlarda tiroid bozukluğu emzirmeyi etkileyebileceğinden emzirme bittikten sonra ilaç kesme açısından değerlendirme daha doğru olur. Hipotiroidi tedavisi alan hastalarda gebelik planı mevcutsa TSH <2,5 mU/L hedefine ulaşıldıktan sonra konsepsiyon sağlanmalıdır. TSH değeri hedefe ulaşmadan gebe kalanlarda düşük riski fazladır (Taylor& ark, 2014). Gebelik sırasında replasman ihtiyacı artacağından gebelik tespit edilince günlük doz %30 kadar arttırılmalıdır. Bu arttırış haftada 2 gün dozun iki katına çıkılması ile sağlanabilir. Sonrasında 4 haftalık takiplerle TSH değeri optimize edilmelidir. Gebelik sonrası başlangıç dozuna dönülüp 4-6 hafta sonra TSH kontrolü görülmelidir. Özellikle gebeliğin ilerleyen haftalarında TSH normalken sT4 düşüklüğü ile seyreden izole maternal hipotiroksinemiye tedavi, gebelik komplikasyonları ve fetüs açısından ek katkısı olmaması nedeniyle gerekli değildir. Ancak gebenin yeterli iyot replasmanı aldığından emin olunmalıdır.

İyot Replasmanı

Gebelerde hem maternal T4 üretiminin hemde renal iyot klirensinin artması nedeniyle iyot ihtiyacı artar. İyot eksikliği fetal nörolojik gelişimde aksamaya neden olabildiği gibi, iyot fazlalığı da fetal hipotiroidi ve guatra neden olabilir. Çeşitli klavuzlara göre farklı miktarlar önerilse de dünya sağlık örgütü (DSÖ) gebelik ve laktasyonda iyot ihtiyacını 250 mcg/gün olarak belirlemiştir. Günlük alıma ek olarak 150 mcg/gün kadar replasman verilebilir (Alexander et al., 2017). DSÖ günlük iyot alımı üst sınırını 500 mcg olarak belirlemiştir.

Gebelik ve Hipertiroidi

Gebelikte aşikâr hipertiroidi nadirdir. Tüm gebelikler içinde oranı %0,1-0,4'tür. Subklinik hipertiroidi daha çok geçici olup ilk trimester sonrası normale döner ve oranı %1,3'tür. En sık nedenler Graves hastalığı ve hCG ilişkili hipertiroidi (gestasyonel tirotoksikoz, hiperemezis gravidarum, trofoblastik hipertiroidi) olarak sayılabilir. Diğer nedenler sessiz-subakut tiroidit, toksik nodüler guatr, toksik multinodüler guatr, faktisyöz tirotoksikozdur.

Gebelikte hipertiroidi semptomları non spesifik olup bir kısmı gebelik semptomlarıyla karışabilir. Taşikardi, sıcak intoleransı, terleme artışı, anksiyete, el titremesi, iştah artışına rağmen kilo kaybı klasik semptomlar olarak sayılabilir. Gebelik sırasında kötü kontrollü aşık hipertiroidi spontan abortus, prematüre doğum, düşük doğum ağırlığı, ölü doğum, preeklamps ve kalp yetmezliğine neden olabilir. Subklinik hipertiroidide çalışmaların sonuçları çelişkilidir. Gebelikte ilgili komplikasyona neden olmadığını gösteren çalışmalar yanında (Casey& ark, 2006), spontan abortus riskinde düşüş ve preeklamps riskinde artış ile beraber olduğunu gösteren çalışmalar da mevcuttur (Zhang& ark, 2019). Normal TSH değeri ile hafif yüksek sT4 düzeyi, izole maternal hipotiroksinemide olduğu gibi gebelikte ilgili olumsuz sonuçlara neden olmamaktadır (Haddow& ark, 2014).

Tanı

Tanıda TSH ve tiroid hormonlarının düzeyi önemlidir. TSH baskılanmış ($<0,1$ mU/L) ya da saptanamayan düzeyde ($<0,01$ mU/L) görülebilir. TSH $<0,1$ mU/L ise sT4 ve sT3 düzeyi ölçülmelidir. Serbest hormonlarda değerlendirme trimestera ve kullanılan ölçüm kitine özgün aralığa göre yapılmalıdır. TSH ile serbest hormonlar arasında çelişkili sonuçlar varsa total T4 ve T3 değeri üst sınırın 1,5 katına kadar normal aralık olarak kabul edilip değerlendirme yapılabilir. Aşık hipertiroidide TSH baskısına ek olarak sT4 ve/veya sT3 değerinde yükseklik varken, subklinik hipertiroidide serbest hormonlar normal aralıktadır.

Ayrıcı tanıda en sık nedenler olan Graves ve hCG ilişkili tirotoksikoz arasında ayırım yapmak önemlidir. Semptomlar benzer olmakla beraber guatr ya da oftalamopati, dermopati varlığı Graves hastalığını düşündürebilir. TSH reseptör antikoru (TRAb) Graves hastalığında %97 oranında pozitif olup yüksek saptanması Graves hastalığı tanısı koydurur (Alexander et al., 2017). Graves hastalığının şiddeti TRAb konsantrasyonunda düşme ya da daha az olarak bloke edici forma dönüşmesinden dolayı gebeliğin ilerleyen haftalarında azalır. hCG ilişkili hipertiroidi ise (trofoblastik hipertiroidi hariç) gebeliğin ilk yarısında ve geçici olup şiddeti Graves'e göre daha azdır. Ultrason bulgularında ise kan akımında artış ön planda Graves hastalığını düşündürmekte ve kan akımında azalma ise destrüktif tiroiditler lehine yorumlanmaktadır. hCG ilişkili hipertiroidi için ise kan akımına bakılarak kesin yorum yapılamaz.

Tedavi

Gebelik sırasında semptomatik olgularda orta ileri düzey hipertiroidi mevcutsa tedavi gereklidir. Bu hastalarda TSH genellikle $<0,05$ mU/L ve sT4 yüksek yada total T3 ve/veya T4 gebe olmayanlara göre olan sınırların 1,5 katından daha yüksektir. Graves, toksik adenom, toksik multinodüler guatr ve gestasyonel trofoblastik hastalıkta tedavi ihtiyacı gelişebilir. Geçici subklinik hipertiroidiler, hCG ilişkili aşık hafif düzey hipertiroidiler, Graves, toksik nodüler ve toksik multinodüler guatr olup subklinik yada hafif düzeyde aşık hipertiroidisi olan hastalarda tedavi endikasyonu yoktur.

Fetal ve maternal açıdan iyi sonuçlar için annenin hipertiroidisi kontrol altına alınmalıdır. Tedavi annenin hafif düzeyde hipertiroidik olacağı şekilde ayarlanmalıdır. Aksi durumda fetal tiroid antitiroid ilaçlara daha hassas olduğundan fetal guatr ve hipotiroidi gelişebilir. Annenin yeterli tedavi edilmemesi durumunda ise fetal hipofiz-tiroid aksı baskılanacağından fetal geçici

sekonder hipotiroidi gelişebilir. Hafif düzeyde hipertiroididen kasıt olabildiğince düşük doz medikasyona ihtiyaç oluşturacak şekilde annenin sT4 düzeyinin normal aralığın üst sınırına yakın ya da hafif üzerinde olması, TSH değerinin ise 0,1-0,3 bandında tutulmasıdır (Ross& ark, 2016). İlaç dozlaması için dört haftada bir tiroid fonksiyon testlerinin takibi gereklidir. Tedavisiz izlenen hastalarda 4-6 haftalık intervaller uygundur.

Tiroid hormon üretimini baskılamak için tionamidler kullanılabilir. Propitiourasil (PTU), metimazol ve karbimazol seçenekler arasındadır. Ülkemizde PTU ve metimazol kullanımdadır. Her ikisi de plasentadan geçer ve fetal tiroid üzerinde etkin olur. Her ikisinin de teratojenik etkileri mevcut olup metimazol aplazia kutis, trakeoözefagial fistül, koanal atrezi, omfalomezenterik kanal anomalisine neden olabilirken PTU preauriküler sinüs, kistler, üriner anomalilerle beraber olabilir (Andersen, Lonn, Vestergaard, & Topping, 2017). Metimazolün teratojenik etkisi daha yoğun olduğundan ilk trimesterde PTU tercih edilmekle beraber, diğer zamanlarda yan etki profili daha düşük olduğundan metimazol kullanılır. Tedavi öncesi bazal hemogram ve karaciğer fonksiyon testleri görülmelidir. Mutlak nötrofil sayısı <1000 hücre/microL ya da karaciğer fonksiyon testleri 5 kattan yüksekse tionamidlerin kullanımı uygun değildir. Fetal hipotiroidi riskini azaltmak için tionamid dozları gebe olmayanlara göre düşük başlanmalıdır. PTU ilişkili karaciğer yetmezliği idiosenkratik bir reaksiyon olup hızlı gidişlidir. Rutin karaciğer enzim takibi önerilmemekte ve halsizlik, bulantı-kusma, sarılık, koyu renkli idrar, açık renkli dışkı olması halinde bu açıdan uyanık olunmalıdır. Ancak takip yapılması durumunda da karaciğer enzimlerinde 3 kattan fazla yükseklik olursa PTU kesilmelidir. Metimazolle ilişkili daha çok kolestatik enzimlerde yükseklik gelişebilir. 16. haftadan sonra PTU metimazole değiştirilebilir. Değişim yapılırken miligram cinsinden metimazolün PTU'dan 20-30 kat daha potent olduğu bilinmelidir. PTU 300 mg günlük doz metimazol olarak 10-15 mg'a eşitir. Değişimden 2 hafta tiroid fonksiyon testleri tekrar edilmelidir. Graves hastalığı TRAb konsantrasyonunda düşme ya da daha nadiren TSH reseptör bloke edici antikorda yükselme ile gebeliğin 3. trimesterında remisyona girme eğiliminde olacağından ilaç ihtiyacı kalmayabilir. Gebelik sonrası Graves'te aktivasyon görülebilir. Toksik nodüler-multinodüler guatrlerde ise ilaç ihtiyacı genelde devam eder. İlacı kesilen hastalarda kesimden sonra 2. haftada ve akabinde aylık olarak tiroid fonksiyon testlerine bakılmalıdır.

Tionamid intoleransı (allerji, agranülositoz, karaciğer enzim yüksekliği vb) gelişen gebelerde tiroidektomi düşünülebilir. Tüm cerrahi operasyonlarda olduğu gibi tiroid operasyonu için de en uygun zaman ikinci trimesterdir. Cerrahi öncesi ötiroidi sağlamak için potasyum iyodür kullanılabilir. Cerrahi yapılan hastalarda erken eylem, spontan abortus riski artmış (Kuy, Roman, Desai, & Sosa, 2009), cerrahi komplikasyonları gebe olmayanlara göre daha yüksektir. Gebelerde radyoaktif iyot tedavisinin yeri yoktur.

Hipertiroidiye bağlı semptomların kontrolünde 2-6 haftayı geçmeyecek şekilde beta bloker tedavi (metoprolol 25-50 mg, propranolol 4x20 mg) verilebilir. Semptomlar azalınca olası komplikasyonlar (fetal büyüme geriliği, bradikardi, hipoglisemi, solunum depresyonu) nedeniyle beta bloker tedavisi sonlandırılmalıdır.

Gebelik öncesi bilinen hipertiroidi nedeniyle ilaç kullanımı olanlarda;

- Yüksek doz metimazol ihtiyacı olanların gebelik öncesi radyoaktif iyot ya da cerrahi ile kalıcı tedavilerinin yapıp ötiroid hale geldikten gebe kalmaları önerilmelidir.
- 1-3 ay içinde gebelik planlayanlarda PTU'ya geçilmesi uygundur. Uzun süreli düşük doz metimazol ile regüle seyreden ve TRAb değeri negatif olan hastalarda metimazolün kesilip yakın takip yapılması ve relaps halinde ilk trimesterde PTU, diğer trimesterlerde metimazole tekrar başlanması düşünülebilir.
- Graves ile takip edilen hastaların fetüslerinde plasentadan geçen TRAb nedeniyle neonatal hipertiroidi gelişebilir. Gebelik sırasında Graves ile takip edilen ya da Graves nedeniyle gebelik öncesi cerrahi veya radyoaktif iyot tedavisi alan hastalarda ilk trimesterde TRAb ölçümü yapılmalı, yüksekse 18-22. haftalar ve 30-34. haftalar arası ölçüm tekrarlanmalıdır. TRAb düzeyi üst sınırın 3 katından yüksekse fetal kalp hızı, fetal büyüme takip edilmeli, guatr varlığı açısından fetal tiroid USG yapılmalıdır. Spesifik durumlar dışında fetal kan örnekleme düşük riski nedeniyle uygun değildir.

Gebelikte Tiroid Nodülleri ve Tiroid Kanseri

İyot eksikliği bölgelerinde gebelerde nodül sıklığı %21'e kadar görülebilir (Karger, Schotz, Stumvoll, Berger, & Fuhrer, 2010). İyotun renal klirensinde artış ve fetal iyot kullanımı nedeniyle guatr sıklığı da iyot eksikliği bölgelerinde daha fazladır. İyot yeterli bölgelerde guatr nadirdir. Gebelerde tiroid nodüllere yaklaşım gebe olmayanlarla benzerdir (Tablo-1). İnce iğne aspirasyon biyopsi prosedürü gebeler için güvenlidir. Ancak çoğu klinisyen nodülde büyüme, yayılım düşündüren ultrason bulgusu ya da yeni gelişen servikal lenf nodu yoksa biyopsiyi doğum sonrasına ertelemeyi tercih eder (Burch, Burman, Cooper, Hennessey, & Vietor, 2016). Biyopsi sonucu benign olan nodüllere bası bulgusu yoksa müdahale gerekli değildir. Sonucu indetermine (Bethesda III ve IV) olan hastalarda moleküler tetkik ya da ultrason takibi planlanabilir. İndetermine nodüllerin çoğunluğu benigndir (Alexander et al., 2017). Takipte nodül boyutunda hızlı büyüme veya nodül ilişkili şüpheli lenf nodu varlığında ikinci trimesterde cerrahi planlanabilir. Tiroid kanseri vakalarında cerrahi maternal ve fetal komplikasyonları azaltmak için doğum sonrasına ertelenebilir. İndolent bir kanser olan tiroid kanserinde operasyonun doğum sonrasına ertelenmesinin sonuçları gebe olmayanlar ve ikinci trimesterde opere olanlarla benzer görülmüştür. Yine de büyük, agresif ve hızlı büyüyen kitle (volümde %50'den fazla artış ya da iki boyutta %20 den fazla artış) ile lenf nodu ve/veya uzak metastazı olanlara ikinci trimesterde cerrahi endikedir. Cerrahi yapılmayan hastalara TSH 0,3-2 mU/L olacak şekilde supresyon tedavisi ve her trimesterde ultrason kontrolü uygundur. Gebelik öncesi tiroid kanseri tanısı alan hastalarda gebelik sırasında hedef TSH değeri gebelik öncesi ile benzer olmakla beraber aynı TSH hedefine ulaşmak için levotiroksin dozunun arttırılması gerekir.

Tablo-1 Sonografik özellikler, tahmini malignite riski ve İİAB önerileri			
Sonografik Patern	Ultrasonografik Özellikler	Tahmini Malignite Riski	Biyopsi İçin Önerilen Çap
Yüksek Risk	Solid hipoeoik nodül veya solid hipoeoik komponenti bulunan parsiyel kistik nodül: düzensiz sınırlar (infiltrative, mikrolobüle, dikensi), mikrokalsifikasyonlar, boyun enden daha uzun olması, çevrede hipoeoik yumuşak doku komponenti bulunan bozulmuş çevreselkalsifikasyon alanları, tiroid dışına uzanımın kanıtı	>%70-90	>1 cm
Orta Risk	Mikrokalsifikasyon, tiroid dışı uzanım ve uzunlamasına şekil içermeyen düzgün sınırlı hipoeoik solid nodüller	%10-20	>1 cm
Düşük Risk	Mikrokalsifikasyon, tiroid dışı uzanım ve uzunlamasına şekil içermeyen düzgün sınırlı izoeoik/hiperekoik solid nodül veya kenarında uniform solid alanlar içeren kısmen kistik nodül	%5-10	>1,5 cm
Çok Düşük Risk	Ultrasonografik olarak yüksek, orta veya düşük risk tanımlamaları içinde yer almayan spongioform veya kısmen kistik nodüller	<%3	>2 cm yapılabilir İİAB yapılmadan izlemde makul bir seçenektir
Benign	Pür kistik nodüller (Solid komponent yok)	<%1	Biyopsi gerekmez
Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, Doherty GM, Mandel SJ, Nikiforov YE, Pacini F, Randolph GW, Sawka AM, Schlumberger M, Schuff KG, Sherman SI, Sosa JA, Steward DL, Tuttle RM, Wartofsky L. 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer: The American Thyroid Association Guidelines Task Force on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. Thyroid. 2016 Jan;26(1):1-133. doi: 10.1089/thy.2015.0020. PMID: 26462967; PMCID: PMC4739132.			

Kaynaklar

- Ain, K. B., Mori, Y., & Refetoff, S. (1987). Reduced clearance rate of thyroxine-binding globulin (TBG) with increased sialylation: a mechanism for estrogen-induced elevation of serum TBG concentration. *J Clin Endocrinol Metab*, 65(4), 689-696. doi:10.1210/jcem-65-4-689
- Alexander, E. K., Pearce, E. N., Brent, G. A., Brown, R. S., Chen, H., Dosiou, C., . . . Sullivan, S. (2017). 2017 Guidelines of the American Thyroid Association for the Diagnosis and Management of Thyroid Disease During Pregnancy and the Postpartum. *Thyroid*, 27(3), 315-389. doi:10.1089/thy.2016.0457
- Allan, W. C., Haddow, J. E., Palomaki, G. E., Williams, J. R., Mitchell, M. L., Hermos, R. J., . . . Klein, R. Z. (2000). Maternal thyroid deficiency and pregnancy complications: implications for population screening. *J Med Screen*, 7(3), 127-130. doi:10.1136/jms.7.3.127
- Andersen, S. L., Lonn, S., Vestergaard, P., & Topping, O. (2017). Birth defects after use of antithyroid drugs in early pregnancy: a Swedish nationwide study. *Eur J Endocrinol*, 177(4), 369-378. doi:10.1530/EJE-17-0314
- Ballabio, M., Poshychinda, M., & Ekins, R. P. (1991). Pregnancy-induced changes in thyroid function: role of human chorionic gonadotropin as putative regulator of maternal thyroid. *J Clin Endocrinol Metab*, 73(4), 824-831. doi:10.1210/jcem-73-4-824
- Burch, H. B., Burman, K. D., Cooper, D. S., Hennessey, J. V., & Vietor, N. O. (2016). A 2015 Survey of Clinical Practice Patterns in the Management of Thyroid Nodules. *J Clin Endocrinol Metab*, 101(7), 2853-2862. doi:10.1210/jc.2016-1155
- Burrow, G. N., Fisher, D. A., & Larsen, P. R. (1994). Maternal and fetal thyroid function. *N Engl J Med*, 331(16), 1072-1078. doi:10.1056/NEJM199410203311608
- Casey, B. M., Dashe, J. S., Wells, C. E., McIntire, D. D., Leveno, K. J., & Cunningham, F. G. (2006). Subclinical hyperthyroidism and pregnancy outcomes. *Obstet Gynecol*, 107(2 Pt 1), 337-341. doi:10.1097/01.AOG.0000197991.64246.9a
- Haddow, J. E., Craig, W. Y., Neveux, L. M., Haddow, H. R., Palomaki, G. E., Lambert-Messerlian, G., . . . Second Trimester Risk of Aneuploidy Research, C. (2014). Implications of High Free Thyroxine (FT4) concentrations in euthyroid pregnancies: the FaSTER trial. *J Clin Endocrinol Metab*, 99(6), 2038-2044. doi:10.1210/jc.2014-1053
- Hales, C., Taylor, P. N., Channon, S., McEwan, K., Thapar, A., Langley, K., . . . Ludgate, M. (2020). Controlled Antenatal Thyroid Screening II: Effect of Treating Maternal Suboptimal Thyroid Function on Child Behavior. *J Clin Endocrinol Metab*, 105(3). doi:10.1210/clinem/dgz098
- Hallengren, B., Lantz, M., Andreasson, B., & Grennert, L. (2009). Pregnant women on thyroxine substitution are often dysregulated in early pregnancy. *Thyroid*, 19(4), 391-394. doi:10.1089/thy.2008.0206
- Karger, S., Schotz, S., Stumvoll, M., Berger, F., & Fuhrer, D. (2010). Impact of pregnancy on prevalence of goitre and nodular thyroid disease in women living in a region of borderline sufficient iodine supply. *Horm Metab Res*, 42(2), 137-142. doi:10.1055/s-0029-1241861
- Knosgaard, L., Andersen, S., Hansen, A. B., Vestergaard, P., & Andersen, S. L. (2023). Maternal hypothyroidism and adverse outcomes of pregnancy. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 98(5), 719-729. doi:10.1111/cen.14853

Kuy, S., Roman, S. A., Desai, R., & Sosa, J. A. (2009). Outcomes following thyroid and parathyroid surgery in pregnant women. *Arch Surg*, 144(5), 399-406; discussion 406. doi:10.1001/archsurg.2009.48

Lemieux, P., Yamamoto, J. M., Nerenberg, K. A., Metcalfe, A., Chin, A., Khurana, R., & Donovan, L. E. (2021). Thyroid Laboratory Testing and Management in Women on Thyroid Replacement Before Pregnancy and Associated Pregnancy Outcomes. *Thyroid*, 31(5), 841-849. doi:10.1089/thy.2020.0609

Liu, H., Shan, Z., Li, C., Mao, J., Xie, X., Wang, W., . . . Teng, W. (2014). Maternal subclinical hypothyroidism, thyroid autoimmunity, and the risk of miscarriage: a prospective cohort study. *Thyroid*, 24(11), 1642-1649. doi:10.1089/thy.2014.0029

Mannisto, T., Mendola, P., Grewal, J., Xie, Y., Chen, Z., & Laughon, S. K. (2013). Thyroid diseases and adverse pregnancy outcomes in a contemporary US cohort. *J Clin Endocrinol Metab*, 98(7), 2725-2733. doi:10.1210/jc.2012-4233

Ross, D. S., Burch, H. B., Cooper, D. S., Greenlee, M. C., Laurberg, P., Maia, A. L., . . . Walter, M. A. (2016). 2016 American Thyroid Association Guidelines for Diagnosis and Management of Hyperthyroidism and Other Causes of Thyrotoxicosis. *Thyroid*, 26(10), 1343-1421. doi:10.1089/thy.2016.0229

Taylor, P. N., Minassian, C., Rehman, A., Iqbal, A., Draman, M. S., Hamilton, W., . . . Okosieme, O. E. (2014). TSH levels and risk of miscarriage in women on long-term levothyroxine: a community-based study. *J Clin Endocrinol Metab*, 99(10), 3895-3902. doi:10.1210/jc.2014-1954

Toloz, F. J. K., Derakhshan, A., Mannisto, T., Bliddal, S., Popova, P. V., Carty, D. M., . . . Maraka, S. (2022). Association between maternal thyroid function and risk of gestational hypertension and pre-eclampsia: a systematic review and individual-participant data meta-analysis. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 10(4), 243-252. doi:10.1016/S2213-8587(22)00007-9

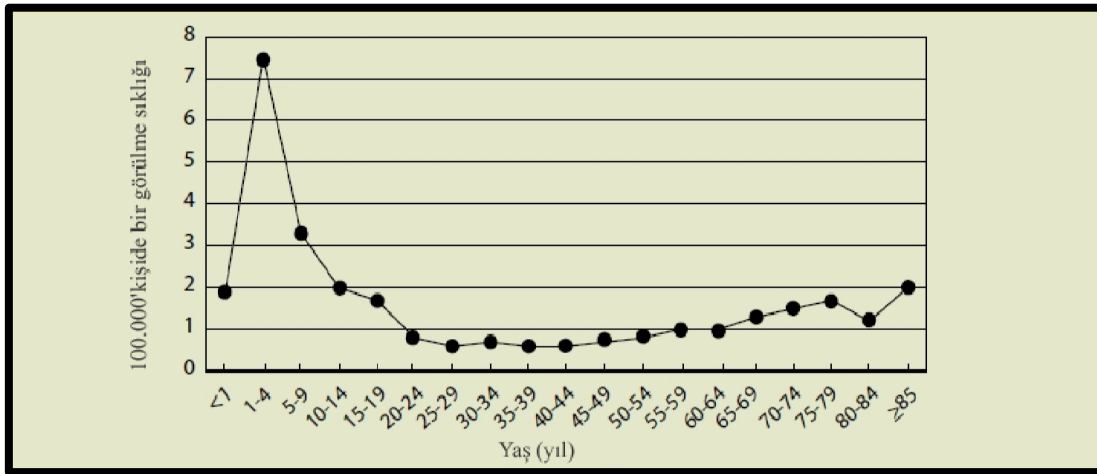
Zhang, Y., Li, Y., Shan, Z., Xu, Y., Li, C., Xie, X., . . . Teng, W. (2019). Association of Overt and Subclinical Hyperthyroidism During Weeks 4-8 with Adverse Pregnancy Outcomes. *J Womens Health (Larchmt)*, 28(6), 842-848. doi:10.1089/jwh.2018.7180

Yaşlı Hastalarda Akut Lenfoblastik Lösemi Ve Yönetimi

Mine KARADENİZ¹

Akut lenfoblastik lösemi (ALL) B ya da T-hücre serilerine ait immatür lenfosit ve lenfosit progenitör hücrelerinin klonal artışı ile karakterize neoplastik bir hastalıktır. Patogenezinde; hücre döngüsünde normal proliferasyon kontrolünün bozulması, apoptoza karşı direnç gelişimi, hücre farklılaşma evrelerinin engellenmesini içeren seri mutasyonlar ile tetiklenen klonal lösemik hücrelerinin kemik iliğini infiltre etmeleri rol oynamaktadır. ALL ilik yetmezliğine ikincil klinik bulguların ortaya çıktığı, ekstremiteler yayılım ile organ ve merkezi sinir sistemi tutulumlarına ait yetmezliklerin ve klinik bozuklukların geliştiği bir tablo oluşturmaktadır. Genetik bozuklukların (örn: Down Sendromu, Ataksi telenjektazi...vb) predispoze olduğu, iyonize radyasyona maruziyetin risk faktörü kabul edildiği sistemik bir neoplazi olarak karşımıza çıkabilmektedir.

İnsidansı 1.6/100000 olan ALL, 15 yaş altı çocukluk çağı lösemilerinin %76' sından, çocukluk çağında görülen tüm kanserlerin %23' ünden sorumlu tutulmaktadır. Ortanca görülme yaşı 13, en sık görülme yaşı aralığı 2-4 yaşlardır. Erişkin lösemilerinin %20' sinde ALL olguları tanılanmakta ve bu olguların sıklığı yaşla birlikte artmaktadır. 60 yaş üzerinde ALL ikincil bir pik göstermektedir (Şekil 1).



Şekil 1- Akut lenfoblastik lösemisinin yaşlara göre dağılımı.

ALL sınıflandırılmasında morfolojik ve histokimyasal özelliklere dayanan Fransız-Amerikan- İngiliz (FAB) sınıflaması ve genetik defektlerin ön planda olduğu Dünya Sağlık Örgütü'nün (DSÖ) 2016 ALL sınıflandırması kullanılmaktadır. B-ALL vakaların %80-85' inde, T-ALL ise %15-20 vakada görülmektedir.

Prenatal orijin ALL gelişiminde önemli rol oynamaktadır, lösemiye spesifik füzyon genlerinden MLL- AF4, ETV6-RUNX1 defektleri retrospektif olarak tanımlanmış olanlardır.

Akut lenfoblastik lösemide izlenen edinsel genetik değişiklikler içerisinde en yaygın hedefler B hücre olgunlaşmasında domain protein kodlayan lenfoid transkripsiyon faktör PAX5 mutasyonu (%30), ikinci sıklıkta ise erken lenfoid gelişimde etkili IKAROS zincir DNA

¹ Uzm.Dr. Mine KARADENİZ, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı, drminekrdnz@gmail.com

bağlayıcı proteini kodlayan IKZF1 geninde saptanan mutasyondur. BCR-ABL1 pozitif ALL olgularının yarısında CRLF2 geninde aşırı ekspresyon izlenmiştir (Hoffbrand & Steensma, 2019, Lichtman & ark., 2017).

Akut lenfoblastik lösemide yaş, yüksek beyaz küre sayısı, indüksiyon sonrası remisyon sağlanana kadar geçen süre ilk risk faktörleri olarak belirlenmiştir. Bu risk faktörlerine daha sonra sitogenetik faktörler, moleküler defektler, minimal kalıntı hastalık (MKH) durumu eklenmiştir. Merkezi sinir sistemi (MSS) tutulumu, testis ve/veya adrenal tutulumu, hipodiploidi, t(4;11), Ph kromozomu pozitifliği, Ph- benzer tip ALL, MKH pozitifliği kötü prognostik faktörler arasında değerlendirilmektedir (Rowe, 2010, El Chaer, Keng & Ballen, 2020).

Akut lenfoblastik löseminin temel tedavisini MSS profilaksisi (intratekal metotreksat, yüksek riskli hastalarda ek olarak sitozin arabinozid ve hidrokortizon), vinkristin, metotreksat, deksametazon, sitozin arabinozid, antrasiklin, l-asparaginaz veya pegaspargase içerikli sistemik kemoterapi rejimleri oluşturmaktadır. Konsolidasyon ve idame tedavide vinkristin, merkaptopürin, L- asparaginaz ve yüksek doz metotreksatın siklofosfomid ile kombine ya da kombine olmayan rejimleri en sık kullanılan kemoterapi protokolleridir. Çocukluk çağı rejimlerinin erken erişkin döneminde de etkin olduğu bilinmekte ve bu grup hastalarda remisyon oranı oldukça yüksek seyretmektedir. ALL hastalarında yüksek riskli veya refrakter hastalar için birinci tam remisyon sağlandığında, diğer hastalara ise ikinci tam remisyon ya da rekürrens aşamasında allojenik hematopoetik kök hücre nakli önerilmektedir.

Yaşlı hastalar, yaş faktörünün olumsuz etkisi, en az bir veya birden fazla komorbiditeye sahip olmaları, orta-kötü performans durumları, ilaç toksisitelerine karşı artmış organ duyarlılıkları, olumsuz sitogenetik ve moleküler belirteçleri daha fazla bulundurmaları, radyoterapiye ikincil kognitif fonksiyonlarda etkilenme olması, nakil uygunluklarının daha düşük, nakil ilişkili mortalite oranının yüksek olması, güncel tedaviler ile remisyon oranlarının daha düşük, erken nüks sıklığının daha yüksek izlenmesi nedeniyle klinik ve izlem açısından önemli bir grubu oluşturmaktadır.

İleri yaş tanımı çalışmalarda farklılık göstermektedir. 45, 55 ve 60 yaş sınırını ileri yaş olarak tanımlayan çalışmalar mevcuttur. Hastaların sadece yaş ile değil kırılgnalık skorları ve komorbidite durumları ile birlikte değerlendirilmesi gerekliliğini savunan yayınlar vardır.

İleri yaş ALL, çocukluk çağı ve erişkin ALL' den genetik ve moleküler farklılıklar göstermektedir. Kötü prognostik faktör olan t (9;22) (q34; q11.2) BCR-ABL1 erişkin ve ileri yaş ALL de %25-45 arasında değişen oranlarda izlenmekte iken çocuklarda %2-3 oranında saptanmaktadır. Ph-benzeri ALL yaşlı hastalarda daha yüksek oranda izlenmektedir (%24). TP53 (%25) ve MLL (%10) mutasyonları yaşlılarda daha yüksek oranda tespit edilmektedir. T-ALL de sık izlenen anomalilerden HOX 11 aşırı ekspresyonu çocuklarda %7, erişkin ve ileri yaşta %30 oranında pozitif olarak saptanmaktadır. NOTCH mutasyonu sıklığı yaş ile artmaktadır ve genellikle iyi prognoz ile ilişkilendirilmektedir (%60). DNMT3A mutasyonu T hücreli ALL de görülmekte olup sıklığı yaş ile artmakta ve kötü sonlanım ile ilişkilendirilmektedir. TP53 ve IKZF1 mutasyonu yüksek mortalitede etken olmakla birlikte asıl neden tedavi toleransının düşük olmasıyla ilişkilendirilmiştir (Gokbuget, 2018).

Geriatrik değerlendirmenin tedavi aşamalarında önemli bir yeri olduğunu ve azalmış kognitif fonksiyonlu hastalarda sürveyin daha kısa olduğunu gösteren bir çalışma mevcut (Wedding & ark., 2006).

Çocukluk ve erken erişkin döneminde uygulanan standart ALL tedavi rejimlerinin ileri yaş hastalarda organ toksisitesini arttırdığı ve erken mortaliteye neden olduğu bilinmektedir. Özellikle hiperglisemi, nöropati, renal yetmezlik progresyonu, pankreatit, bilişsel fonksiyonlarda kötüleşme, kanama ve /veya tromboz görülme sıklığı ve şiddeti yaş ile artmaktadır. Bu nedenle, yaşlı ALL hastalarının %60-70' inde tedavi hastanın yaşı, komorbidite

durumu, kırılgenlik skorlamalarına göre modifiye edilmekte, daha düşük yoğunluklu kemoterapiler yaygın olarak tercih edilmektedir. Günümüzde ileri yaş hasta grubunda ALL prognoz ve sağkalım oranını artırmaya yönelik klinik çalışmalar ve yeni ilaç çalışmaları devam etmektedir.

Yaş ile birlikte ALL' de remisyon oranları düşmektedir. Çocukluk çağında %90 üzerinde remisyon sağlanabilirken; bu oran erişkinlerde %60-70, ileri yaş hastalarda ise ortalama %20' dir. 1990' lı yıllarda remisyon süresi aylar ile sınırlı kalmaktadır (Geyer & ark., 2017, Pulte & ark, 2014, Wermann & ark., 2018, Delannoy & ark., 1990). Yaşlı hastaların %60-70 'i en az bir komorbiditeye sahiptir, bu nedenle intensif tedavilerin olumsuz sonuçları raporlanmaktadır (Robak, 2004). Intensif kemoterapi ile remisyon oranları %50-70' e ulaşmakta ancak tedavi ilişkili mortalite oranı %20-40 oranında yüksek seyretmektedir (Moorman & ark., 2010, Sancho & ark, 2007, Goekbuget & ark., 2012). ALL ilişkili ölümlerin %50 sinden fazlası 55 yaş ve üzeri hastalarda görülmekte olduğunu, 5 yıllık survey oranının %10-20 gibi düşük bir yüzdede gittiğini gösteren çalışmalar mevcuttur (Moorman & ark., 2010, Pulte, Gondos & Brenner, 2009, Legrand & ark, 1997) . T hücreli ALL' de 5 yıllık genel sağkalım 60–79 yaş arasında % 19.2; 80 yaş ve üzerinde % 0' dır (Goekbuget & ark., 2017). 2010-2020 arasında yayınlanan birçok çalışmada 50 yaş üzeri ALL olgularının 5 yıllık sağkalım oranı %25 olarak bildirilmiştir (Pulte & ark., 2014, Pulte, Gondos & Brenner, 2009, Hunger & ark., 2017).

Larson ve arkadaşlarının pediatrik bazlı terapi içeren CALGB 8811 çalışmasında, Ph pozitif ve negatif 5197 hastadan, 60 yaş üzeri 18 hastanın yapılan değerlendirmesinde vinkristin, daunorubicin, prednizon, L-asparaginaz ve siklofosfomidli kombinasyon kullanılan indüksiyonda, prednizon, ,daunorobisin ve siklofosfomid doz redüksiyonuna rağmen %50 üzerinde tedavi ilişkili mortalite, düşük tam remisyon ve 3 yıllık survey oranları sağlayabilmişlerdir (Larson & ark., 1995). Çalışmanın alt analizinde (CALGB-9911) indüksiyon sonrası tedaviye G-csf (Granülosit stimüle edici faktör) eklenmesi ile 60 yaş üzeri gupta G-csf verilmeyen gruba göre istatistiksel anlamlı olmasa da %10-25 oranlarında indüksiyon mortalitesinde düşüş görülmüş, median survey 12 aya uzamış ancak 3 yıllık genel sağkalım %17' de kalmıştır (Larson & ark., 1998).

HOVON grubunun 24 hastalık bir çalışmasında 61-70 yaş arası olan seçilmiş ALL hastalarında %79 oranında tam remisyon, %50 oranında 3 yıllık genel sağkalım elde edilmiş ancak %21 indüksiyon mortalitesi gözlenmiştir (Daenen & ark., 2012).

Md Anderson Kanser Merkezinde yapılan faz 2 diğer bir çalışmada 60 yaş ve üzeri 59 hastadan oluşan gruba hiperfraksiyone siklofosfomid, doksurobisin, dekzametazon, vinkristin (HyperCVAD) indüksiyonu verilmesini takiben sonuçlar değerlendirildiğinde tam remisyon oranı %80 olsa da erken mortalite %15 ve 5 yıllık genel sağkalım oranı %17 olmuştur (Kantarjian & ark., 2004). Başka bir çalışmada Hyper-CVAD ile tedavi edilen 60 yaş üzeri hastalarda tam remisyon sağlandığında ölüm oranı %34 olarak belirtilmiştir (O'Brien & ark., 2008).

Pediatrik protokollerden olan GMALL prospektif çalışmasında 55-85 yaş, 5268 hastanın katıldığı Ph negatif B ALL hastalarında performans durumu ile indüksiyon mortalitesi arasındaki doğru ilişki gösterilmiş ve ek olarak konsolidasyon aşamasında tedaviye L-asparaginaz veya peg asparaginaz eklenmesinin 2 yıllık genel sağkalım ve tam remisyon oranına olumlu katkısı olduğu bildirilmiştir (Goekbuget & ark., 2012). GRAALL – SA1 çalışmasında da 55 yaş ve üzeri ALL hastalarında vinkristin, dekzametaz ve siklofosfomid içeren rejime pegile lipozomal doksorubisin veya sürekli infüzyon gerektiren doksorubisin ekleme sonuçlarının karşılaştırılmasında pegile kolda enfeksiyon ve ilaç ilişkili toksisite daha düşük izlenmiş ancak survey farkı saptanmamıştır (Hunault-Berger & ark., 2011).

CD20 pozitifliğinin B ALL de düşük remisyon süresi, düşük survey ve yüksek relaps oranlarıyla ilişkili olduğunu gösteren yayınlar mevcuttur (Kantarjian & ark, 2004, Maury &

ark, 2010). 55 yaş ve üzeri 268 Ph negatif B ALL hastasının oluşturduğu kohort çalışmasında modifiye intensif Berlin-Frankfurt-Munster (BFM) ile indüksiyon sonrası konsolidasyon ve idame tedavisi alanlarda, CD20 pozitif olanların tedavisine rituksimab eklenmesi ile 5 yıllık genel sağkalım sadece %23 olarak izlenmiştir. Tedavide değişikliğe gidilerek artan dozlarda metotreksat ve sitarabin, 3'lü intratekal tedavi ve asparaginazın protokole eklenmesi ile 2 yıllık genel sağkalımın %33 den %52'ye yükseldiği görülmüştür (Mohty & ark., 2010, Short & ark., 2018). Pethema çalışmasında ise asparaginaz ve siklofosfomidin tedavi protokolünden çıkarılması ile 2 yıllık genel sağkalım %39' dan %52' ye yükselmiş, CD20 pozitif olan 60 yaş ve üzeri hastalarda rituksimab eklenmesinin ek bir fayda sağlamadığı gösterilmiştir (Chiaretti & ark., 2018).

55-85 yaş arası, %35 Ph pozitifliği olan 174 B ALL hastasından, %80 oranında intensif kemoterapi verilen kohortta, tam remisyon oranları intensif kemoterapi alan kolda %83 diğer kolda %16, 3 yıllık genel sağkalım oranları ise sırasıyla %32 ve %3'tür. Intensif kemoterapi kolunda yaş>75 ve trombositopeni sağkalım üzerine olumsuz etkili iken, Ph pozitifliğinin survey üzerine olumsuz etkisi gösterilememiştir (Kozłowski & ark., 2018). Benzer bir çalışmada da Ph kromozomunun kötü prognoz kriteri olmayabileceği raporlanmıştır (Onciu & ark., 2002).

55-65 yaş arasındaki hastaların incelendiği Rivera ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada pediatrik rejimler ile 2 yıllık olaysız sağkalım oranı %37'de kalmıştır (Ribera & ark., 2018). Diğer bir çalışma olan pediatrik rejim alan 55 yaş ve üzeri 93 ALL hastasında, tam remisyon oranı %76, 3 yıllık genel sağkalım ve olaysız sağkalım oranları sırasıyla %47,3 ve %32,9 olarak gözlenmiştir. BCR-ABL1, immunfenotip ve kemoterapi yoğunluğu genel sağkalımda ilişkisiz bulunmuş. İleri yaş ve indüksiyon tedavisi öncesi performans durumunun genel sağkalım üzerinde etkili olduğu raporlanmıştır (Wenge & ark., 2022).

Bir çalışmada non intensif rejim verilen hastalarda 3 yıllık sağ kalım <3 olarak tespit edilmiştir (Toft & ark., 2012). ALLOLD 07, faz II prospektif çalışmasında erişkinde kullanılan non intensive EWALL protokolü (vinkristin, deksametazon, intratekal metotreksat ve konsolidasyon aşamasında intravenöz metotreksat) alan 56-79 yaş 54 Ph negatif B ALL grubunda, tam remisyon %74, 1 yıllık genel sağkalım %50, medyan sağkalım 12 ay, indüksiyon döneminde ve erken dönemde mortalite %13 olarak bildirilmiştir (Ribera & ark., 2016). İleri yaş ve kırılgenlik indeksi yüksek 72 Ph negatif ALL hastasında indüksiyonda uygulanan vinkristin, deksametazon, metotreksat ve merkaptopürin içeren kemoterapi ile tam remisyon %54 oranında sağlanmış, olası genel sağkalım 7.6 ay olarak öngörülmüştür (Ribera & ark., 2020).

70-84 yaş arası 84 hastalık ALL kohortunda 2 yıllık relaps %37 oranında ve non relaps mortalite %28 oranında görülmüş, genel sağ kalımda en etkili faktörün birinci tam remisyonda nakil yapılmasının getirdiği olumlu katkı olduğu belirtilmiştir (Bazarbachi & ark., 2021).

Histon deasetilaz inhibitörü (HDAC) oral entinostat ve düşük doz klofarabin (demetile edici ajan) kombinasyonu ile yapılan faz 1 çalışmada, uygulanan tedavinin yeni tanı ve 60 yaş üzeri Ph negatif B ALL hastalarında tolerabilitesinin yüksek ve etkin bir seçenek olduğu ancak relaps refrakter hastalarda bu faydanın görülmediği raporlanmıştır (Carraway & ark., 2021).

Günümüzde monoklonal antikolar, antikor ilaç konjugatlarının tek veya kombine kullanımları ile Ph negatif B ALL' de remisyon oranında iyileşme sağlanabilmesine rağmen remisyon kısa sürmekte ve nüks gelişmektedir (Jabbour & ark., 2015, Shuptrine, Surana & Weiner, 2015). Bu çalışmaların bir kısmı sonuçlanmamış olup devam etmektedir.

Ph negatif ALL hastalarında ilk basamakta İnotuzumab mini Hyper-CVD +/- blinatumomab (n:58) kombinasyonunun, Hyper-CVAD (n:77) tedavisi ile karşılaştırıldığı çalışmada; inotuzumab kolunda yanıt oranı daha yüksek (98 vs 88), erken mortalite daha düşük (0 vs %8) ve birinci tam remisyonda mortalite %5 vs %17' idi. 3 yıllık olaysız sağkalım %64 vs %34, 3 yıllık genel sağkalım %63 vs %34' idi (Jabbour & ark., 2019).

Anti-CD19 bispesifik T hücre antikoru olarak ALL de tedavi endikasyonu alan blinatumomab ilişkili yan etkilerin başında sitokin salınım sendromu ve nörotoksisite gelmektedir. SWOG 1318 faz 2 klinik çalışmasında, tedavi almamış Ph negatif B ALL tanılı median yaşı 75 olan 29 hastalık grupta, blinatumomab indüksiyonu sonrası idame tedavi ile yanıt oranı %66 ve erken mortalite yoktu. 1 yıllık hastalıksız sağkalım %58 ve genel sağkalım oranı %67' idi. Blinatumomab indüksiyonu ile MKH pozitif ALL de %80' lere ulaşan yanıt oranı bildirilmiştir (Advani & ark., 2018).

Ph negatif B ALL de birinci basamakta blinatumomabın kullanıldığı bir çalışmada 70 yaş üzeri tedavi almamış 5 hastanın verileri incelenmiştir. 3 hastada sitokin salınım sendromu, 4 hastada tedaviyi kesmeyi gerektirmeyecek nöropati gelişmiş. 5 hastada da ilk süklus sonrası tamremisyon sağlamış, 3'ünde MKH negatifliği elde edilmiş, 3 kür sonrası bir hastada santral olmak üzere 2 hastada relaps izlenmiştir (Niyongere & ark., 2020). 65 yaş üzeri relaps/refrakter 36 hasta içeren faz 2 çalışmada B ALL de 2 kür blinatumomab ile %56 tam remisyon veya parsiyel hematolojik yanıt ve %60 oranında MKH yanıtı alınmıştır (Kantarjian & ark., 2016). Blast MRD çalışmasında 1 kür blinatumomab 15 µg/m²/ gün sürekli infüzyon sonrasında 65 yaş üzeri hastalarda %85, 55-64 yaş arası hastalarda %74 oranında MKH negatifliği elde edilmiştir (Gokbuget & ark., 2018).

INO-VATE çalışması ile relaps /refrakter ALL de etkinliği kanıtlanan, bir sitotoksin olan kalikeamisine konjuge edilen anti –CD22 monoklonal antikoru inotuzumab ozogamisine ile tam remisyon ve remisyonda kalma süresi standart intensif kemoterapiye göre daha uzun olarak raporlanmıştır (%80,7 vs %29,4) (4,6 ay vs 3,1 ay). Bu çalışma ile gösterilen diğer bir yarar ise MKH negatifliğinin ve nakile uygunluk durumuna ulaşmanın inotuzumab kolunda daha yüksek olmasıdır. Genel sağkalım 7,7 ay olarak hesaplanmış ve non hematolojik en sık komplikasyon %11 sıklıkla venooklüzif hastalık (VOH) olmuştur. 55 yaş ve üzeri hastalarda kemoterapi ve inotuzumab kolu karşılaştırıldığında, inotuzumab kolunda tam yanıt oranı %81 e ulaşırken kemoterapi kolunda %25 te kalmıştır (Kantarjian & ark., 2016). Mini Hyper-CVD ve inotuzumabın kombine edildiği faz 2 çalışmada median yaşın 68 olduğu 52 yeni tanı Ph negatif B ALL hastasında tam yanıt oranı %98, morfolojik remisyonda MKH yanıtı %78, 2 yıllık progresyonsuz sağkalım %59, genel sağkalım %66 ve 3 yıllık oranlar sırasıyla %49, %56' dır. Birinci tam remisyonda %23 ölüm ve %8 venooklüzif hastalık gelişimi rapor edilmiştir (Kantarjian & ark., 2018).

Relaps refrakter ileri yaş Ph negatif B ALL hastalarını da içeren yeni ajanların kombinasyonu ile yapılan indüksiyon fazında mini-Hyper-CVD ve inotuzumab sonrası blinatumomab ve idame tedavi alan hastalardan 60-81 yaş aralığında, %96 oranında MKH negatifliği sağlanmış, yanıt oranı %98 ve 3 yıllık genel sağkalım 60-69 yaş arasında %65 olarak izlenmiştir. Ancak bu çalışmada diğer yaş grupları ile karşılaştırıldığında 70 yaş üzerinde daha düşük survey saptanmıştır (%43) (Short & ark., 2016).

ALL' de B hücreli lenfoma-2 (BCL-2) gen ekspresyonunun arttığını gösteren çalışmanın yayınlanması ile inotuzumab ve blinatumomab içeren tek ajan veya kombine rejimlere, navitaklaks ve/veya venetoklaks eklenmesini amaçlayan çalışmalar, venetoklaks ve düşük yoğunluklu kemoterapi kombinasyonlarını içeren çalışmalar planlanmıştır ve bu çalışmalar devam etmektedir (Alford & ark., 2015, Lacayo & ark., 2019,). Örnek olarak; Mini Hyper-CVD ve BCL-2 inhibitörü venetoklaks kullanılan 11 ileri yaş B ALL hastasını içeren faz 1 çalışmada, tam remisyon %91 oranında, MKH negatifliği %100 oranında elde edilmiş, yanıt süreleri 9,9 ay olarak hesaplanmış ve relaps gözlenmemiştir (Jain & ark., 2019).

B ALL hastalarında Ph pozitifliği erişkinlerde %25, 50 yaş üzerinde ise %50' lere ulaşmaktadır (Moorman & ark., 2007). Ph pozitif ALL' de HyperCVAD kemoterapisine tirozin kinaz inhibitörü (TKİ) imatinib eklenmesi ile yapılan ileri yaş hastaları da içeren ilk çalışmada 3 yıllık genel sağkalım oranı %54' idi (Thomas & ark., 2010). Bu çalışmadan sonra ikinci ve üçüncü kuşak TKİ olan dasatinib ve ponatinibi içeren çok sayıda çalışma yapılmıştır. Ph pozitif

ALL de imatinib ve direnç durumunda dasatinib onayı bulunmaktadır (Chiaretti & ark., 2015, Rousselot, Coudé & Gokbuget, 2020). İntensif kemoterapiye uygun olmayan hastalarda TKİ' in steroid ile kombinasyonu veya düşük yoğunluklu kemoterapi ile kombinasyonu ile yüksek oranda ancak kısa süreli remisyon sağlanabilmektedir, ancak TKİ' in intensif kemoterapi ile kombinasyonları daha olumlu sonuçlar vermektedir (Vignetti & ark., 2007, Foa & ark., 2011, Fielding & ark., 2014). EWALL-PH01 çalışmasında dasatinibin deksametazon vinkristin ile kombinasyonunda 571 ileri yaş Ph pozitif B ALL olgusunda indüksiyon sonrası tam remisyon %96, MKH yanıtı %65, 3 yıllık olaysız sağkalım ve genel sağkalım sırasıyla %43 ve %45 olarak izlenmiştir. 5 yıllık izlemde relaps %54 olarak bildirilmiştir (Foa & ark., 2011, Rousselot & ark., 2016). EWALL-PH-02 çalışmasında 55-85 yaş arası 72 Ph pozitif ALL hastasında nilotinib kullanımının etkinliğinin değerlendirildiği çalışmada, tam remisyon oranı %94,4, 4 yıllık olaysız sağkalım ve genel sağkalım sırasıyla %42, %47' idi. Bu çalışmada nakile giden hastalarda ise %61 genel sağkalım elde edilmişti (Ottmann & ark., 2018). 55-74 yaş arası Ph pozitif 55 B ALL hastasında indüksiyon tedavisinde kullanılan imatinibin kemoterapiden daha iyi tolere edildiği belirtilmiştir (Ottmann & ark., 2007). GIMEMA (LAL 0201-B) çalışmasında da 61-83 yaş arası 55 Ph pozitif B ALL hastasının alındığı grupta imatinib kombine steroid tedavisi ile indüksiyon sonrası 1 yıllık hastalıksız sağkalım %48 ve 1 yıllık genel sağkalım %74' tür (Vignetti & ark., 2007).

Diğer bir önemli çalışma olan yüksek doz TKİ' in vinkristin ve deksametazon ile kombine edildiği tedavinin, Hyper-CVAD ile karşılaştırıldığı GRAAPH 2005 çalışmasında, 2 kür sonrası yanıtlar değerlendirilmiş, hastalar ilk kürde vinkristin, deksametazon ve TKİ alan (A kolu) ve tedaviye doksorubisin siklofosfomidin eklendiği ikinci bir kola (B kolu) ayrılmıştır. İkinci kürde ise hastalar ortak olarak metotreksat, sitozin arabinozid ve TKİ ile tedavi edilmiştir. A kolunda hematolojik tam yanıt %98,5, B kolunda %91, majör moleküler yanıt 2. siklus sonrası A kolunda %66,1, B kolunda %64,5 olarak bildirilmiş ve istatistiksel anlamlı fark elde edilememiştir (Chalandon & ark., 2015).

Diğer bir etkenin kullanıldığı, 51-75 yaş arasında, yeni tanı Ph +/- 19 B ALL hastasının oluşturduğu kohortta, indüksiyon ve konsolidasyon tedavisine oral proteozom inhibitörü iksazomibin eklendiği çalışmada, %79 oranında tam remisyon veya inkomplet hematolojik düzelme elde edilmiş, 2 yıllık genel sağkalım oranı %47 olarak bildirilmiştir (Amrein & ark., 2022).

EWALL-Ph-03 faz 2 randomize çalışmasında, 55 yaş ve üzeri yeni tanı alan Ph pozitif B ALL hastalarında ponatinib standart kemoterapi veya blinatumomab ile kombinasyonun, imatinibin kemoterapi ile kombine edildiği tedavi ile karşılaştırıldığı etkinlik ve güvenilirlik çalışması devam etmektedir.

Ph benzeri ALL kötü prognostik özellikte olup sıklığı yaş ile artmakta ve 60 yaş üzerinde %20-25 arasında görülmektedir (Roberts & ark., 2015, 2017, Herold & ark., 2017). Non- Ph benzeri ALL ile karşılaştırıldığında 5 yıllık olaysız sağkalım Ph benzeri ALL' de daha düşük saptanmış, genel sağkalım %2-25 arasında değişen oranlarda izlenmiştir (Roberts & ark., 2017, Herold & ark., 2017). Ph benzeri ALL, Ph pozitifliği olan ancak kromozomal ABR-BCL1 translokasyonunu saptanmayan, IKZF1 gen ekspresyonu anomalileri ve GATA3 gen mutasyonu ile ilişkilendirilen, CRLF2 rearanjmanı ve Janus kinaz gibi non-reseptör tirozin kinaz translokasyonları görülen bir ALL tipidir. Yaş ile insidansı artmakta ve prognozu kötü seyretmektedir (Aldoss & Stein, 2018). Yapılan incelemelerde en kötü risk grubunun CRLF2 rearanjmanı bulunanlar olduğu belirlenmiştir (Herold & ark., 2017). Diğer bir olumsuz faktör de Ph benzeri ALL de indüksiyon sonrası remisyon izlense bile MKH pozitifliğinin yüksek oranda devam etmesi ve kötü prognozu destekleyici nitelikte olmasıdır (Roberts & ark., 2017, Herold & ark., 2017, Aldoss & Stein, 2018). Aldos ve arkadaşları tarafından yapılan çalışma ile MKH pozitifliği süren Ph benzeri B ALL hastalarına fit ileri yaş da olsa nakil önerilmiştir (Aldoss & Advani, 2021).

İleri yaş hastalarda allojenik nakil ve CART uygulamalarıyla ilgili sınırlı sayıda veri bulunmaktadır. CART hücre tedavilerinden, ileri yaş için R/R ALL de onay alan breksu-cel ile yapılan bir çalışmada istatistiksel anlamlı olmasa da 65 yaş üzeri hastalarda tam remisyon oranı diğer yaş gruplarına göre daha yüksek saptanmıştır (Shah & ark., 2021). Günümüzde CD19-CART hücre çalışmaları devam etmektedir. Altmış yaş üstü hastalarda azaltılmış yoğunluklu hazırlık rejimi ile allojenik kök hücre nakillerinde yüksek relaps riski, myeloablatif hazırlama rejimlerinde yüksek mortalite %36 oranları vardır. Bu grupta allojenik nakillerde survival %32 civarındadır. MKH varlığı kök hücre nakil başarısını olumsuz etkiler (Mohty & ark., 2010, Marks, 2010). Nakil çalışmalarından, birinci tam remisyonunda allojenik kök hücre nakli yapılan 60 yaş ve üzeri ALL hastalarında 3 yıllık sağkalım ve lösemisiz sağ kalım oranları %42, %35 olarak bildirilmiştir (Roth-Guepin & ark., 2017), diğer bir çalışmada 3 yıllık sağ kalım %38 olarak saptanmıştır (Rosko & ark., 2017). Bu iki çalışmada da uyumlu donörden yapılan nakillerde non relaps mortalite oranı %25 oranında raporlanmıştır (Roth-Guepin & ark., 2017, Rosko & ark., 2017).

Uluslararası Kan ve İlik Nakli Araştırma Merkezi tarafından incelenen 273 hastalık ALL kohortunda, azaltılmış yoğunluklu hazırlık rejimi ile 3 yıllık genel sağkalım birinci tam remisyonunda %45 olarak bildirilmiştir. Fludarabin /melfalan hazırlık rejimi ile allojenik nakil işlemine giden, graft versus host hastalığı (GVHH) profilaksisi olarak takrolimus/sirolimus ve metotreksat, mikofenolat mofetil alan 80 hastada GVHH sıklığı ise yaş ile doğru ilişkili saptanmıştır (Rosko & ark., 2017). Avrupa Kan ve İlik Nakli Grubu'nun 60 yaş ve üzeri 142 ALL hastası azaltılmış yoğunluklu hazırlık rejimi ile yapılan nakil sonuçlarında 3 yıllık genel sağkalım, relaps-progresyon ve hastalık ilişkisiz mortalite oranları sırasıyla %42, %40 ve %23 olarak bildirilmiştir (Roth-Guepin & ark., 2017).

Sonuç olarak; ileri yaş hastalarda olumsuz risk faktörlerinin daha sık görüldüğü akut lenfoblastik lösemide düşük remisyon ve sağ kalım oranlarının yeni kemoterapötik ajanların ilk basamak veya relaps/refrakterlik durumunda monoterapi olarak veya diğer tedavi protokollerine eklenmesi ile arttığı söylenebilmekle birlikte devam eden klinik çalışmaların ek katkıları beklenmektedir.

Referanslar:

1. Hoffbrand, A. V, Steensma, D. P. (2019). Hoffbrand's Essential Haematology, 8th edition
2. Lichtman M. A, Prchal J. T, Kaushansky K, Levi M, Burns L. J, Armitage J. O. (2017). Williams Manual of Hematology
3. Rowe JM. (2010). Prognostic factors in adult acute lymphoblastic leukaemia. *Br J Haematol.* 150(4):389-405.
4. El Chaer F, Keng M, Ballen KK. (2020). MLL-Rearranged Acute Lymphoblastic Leukemia. *Curr Hematol Malig Rep.* 15(2):83-9.
5. Gokbuget N. (2018). Treatment of older patients with acute lymphoblastic leukemia, *Drugs Aging* 35. 11–26
6. Wedding U, Röhrig B, Klippstein A, Fricke H-J, Sayer HG, Höffken K. (2006). Impairment in functional status and survival in patients with acute myeloid leukaemia. *J Cancer Res Clin Oncol.* 132:665–71
7. Geyer MB, Hsu M, Devlin SM, et al. (2017). Overall survival among older US adults with ALL remains low despite modest improvement since 1980: SEER analysis. *Blood.* 129:1878–1881.
8. Pulte D, Jansen L, Gondos A, et al. (2014). Survival of adults with acute lymphoblastic leukemia in Germany and the United States. *PLoS One.* 9: e 85554.
9. Wermann WK, Viardot A, Kayser S, et al. (2018). Comorbidities are frequent in older patients with de novo acute lymphoblastic leukemia (ALL) and correlate with induction mortality: analysis of more than 1200 patients from GMALL data bases [abstract]. *Blood.* 132(Suppl 1):Abstract 660.
10. Delannoy A, Ferrant A, Bosly A, Chatelain C, Doyen C, Martiat P, Michaux JL, Sokal G. (1990). Acute lymphoblastic leukemia in the elderly. *Eur J Haematol.* 45: 90-93
11. Robak T. (2004). Acute lymphoblastic leukaemia in elderly patients: biological characteristics and therapeutic approaches. *Drugs Aging.* 21:779-791.
12. Moorman AV, Chilton L, Wilkinson J, Ensor HM, Bown N, Proctor SJ. (2010). A population-based cytogenetic study of adults with acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 115(2), 206–214.
13. Sancho JM, Ribera JM, Xicoy B et al. (2007). Results of the PETHEMA ALL-96 trial in elderly patients with Philadelphia chromosome-negative acute lymphoblastic leukemia. *Eur. J. Haematol.* 78(2), 102–110.
14. Goekbuget N, Beck J, Brueggemann M et al. (2012). Moderate intensive chemotherapy including CNS-prophylaxis with liposomal cytarabine is feasible and effective in older patients with Ph-negative acute lymphoblastic leukemia (ALL): results of a prospective trial from the German multicenter study group for adult ALL (GMALL). *Blood* 120(21), 1493.
15. Pulte D, Gondos A, Brenner H. (2009). Improvement in survival in younger patients with acute lymphoblastic leukemia from the 1980s to the early 21st century. *Blood.* 113: 1408–11.

16. Legrand O, Marie JP, Marjanovic Z et al. (1997). Prognostic factors in elderly acute lymphoblastic leukaemia. *Br. J. Haematol.* 97(3), 596–602.
17. Hunger SP, Lu X, Devidas M, et al. (2017). Improved survival for children and adolescents with acute lymphoblastic leukemia between 1990 and 2005: a report from the Children's Oncology Group. *J Clin Oncol* 2012; 30: 1663–69. P. Kozlowski, E. Lennmyr, L. Ahlberg, P. Bernell, E. Hulegardh, H. Karbach, et al., Age but not Philadelphia positivity impairs outcome in older/elderly patients with acute lymphoblastic leukemia in Sweden, *Eur. J. Haematol.* 99. 141–149
18. Larson RA, Dodge RK, Burns CP, Lee EJ, Stone RM, Schulman P, et al. (1995). A five-drug remission induction regimen with intensive consolidation for adults with acute lymphoblastic leukemia: cancer and leukemia group B study 8811. *Blood.* 85(8):2025-37.
19. Larson RA, Dodge RK, Linker CA, et al. (1998). A randomized controlled trial of filgrastim during remission induction and consolidation chemotherapy for adults with acute lymphoblastic leukemia: CALGB Study 9111. *Blood.* 92:1556–1564
20. Daenen S, van der Holt B, Dekker AW, Willemze R, Rijnveld AW, Biemond BJ, Muus P, van de Loosdrecht AA, Schouten HC, van Marwijk Kooy M, Breems DA, Demuynck H, Maertens J, Wijermans PW, Wittebol S, de Klerk EW, Cornelissen JJ; HOVON; Dutch-Belgian Cooperative Group for Hematological Oncology. (2012). Intensive chemotherapy to improve outcome in patients with acute lymphoblastic leukemia over the age of 40: a phase II study for efficacy and feasibility by HOVON. *Leukemia.* 26:1726-1729.
21. Kantarjian H, Thomas D, O'Brien S, et al. (2004). Long-term follow-up results of hyperfractionated cyclophosphamide, vincristine, doxorubicin, and dexamethasone (Hyper-CVAD), a dose-intensive regimen, in adult acute lymphocytic leukemia. *Cancer.* 101:2788–2801
22. O'Brien S, Thomas DA, Ravandi F, et al. (2008). Results of the hyperfractionated cyclophosphamide, vincristine, doxorubicin, and dexamethasone regimen in elderly patients with acute lymphocytic leukemia. *Cancer.* 113:2097-2101
23. Hunault-Berger M, Leguay T, Thomas X, et al. (2011). A randomized study of pegylated liposomal doxorubicin versus continuous-infusion doxorubicin in elderly patients with acute lymphoblastic leukemia: the GRAALL-SA1 study. *Haematologica.* 96:245–252
24. Maury S, Huguet F, Leguay T, et al. (2010). Adverse prognostic significance of CD20 expression in adults with Philadelphia chromosome-negative B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia. *Haematologica.* 95: 324–328.
25. Mohty M, Labopin M, Volin L, Gratwohl A, Socié G, Esteve J, Tabrizi R, Nagler A, Rocha V. (2010). Acute Leukemia Working Party of EBMT. Reduced-intensity versus conventional myeloablative conditioning allogeneic stem cell transplantation for patients with acute lymphoblastic leukemia: a retrospective study from the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *Blood.* 116:4439-4443.
26. Short NJ, Kantarjian H, Jabbour E, et al. (2018). Novel therapies for older adults with acute lymphoblastic leukemia. *Curr Hematol Malig Rep.* 13:91-99.

27. Chiaretti S, Foa R, Sancho JM, Ribera JM, Xicoy B, et al; PETHEMA Group. (2018). Chemotherapy-free and reduced intensity approaches in elderly patients with B-lineage acute lymphoblastic leukemia. *Eur J Intern Med.* 58:22-27.
28. Kozłowski P, Lennmyr E, Ahlberg L, Bernell P, Hulegårdh E, Karbach H, et al. (2017). Age but not Philadelphia positivity impairs outcome in older/elderly patients with acute lymphoblastic leukemia in Sweden. *Eur J Haematol.* 99(2):141-9.
29. Onciu M, Bueso-Ramos C, Medeiros LJ, Ball G, Smith T, Lai R. (2002). Acute lymphoblastic leukemia in elderly patients the Philadelphia chromosome may not be a significant adverse prognostic factor. *Am J Clin Pathol.* 117(5):716-20.
30. Ribera JM, García O, Gil C, et al. (2018). PETHEMA Group. Comparison of intensive, pediatric-inspired therapy with non-intensive therapy in older adults aged 55- 65 years with Philadelphia chromosome-negative acute lymphoblastic leukemia. *Leuk Res.* 68:79-84
31. Wenge DV, Wethmar K, Klar CA, Kolve H, Sauer T, Angenendt L, et al. (2022). Characteristics and Outcome of Elderly Patients (>55 Years) with Acute Lymphoblastic Leukemia. *Cancers (Basel).* 14(3).
32. Toft N, Schmiegelow K, Klausen TW, Birgens H. (2012). Adult acute lymphoblastic leukaemia in Denmark. A national population-based retrospective study on acute lymphoblastic leukaemia in Denmark 1998–2008. *Br. J. Haematol.* 157(1), 97–104.
33. Ribera JM, García O, Oriol A, et al. (2016). Feasibility and results of subtype-oriented protocols in older adults and fit elderly patients with acute lymphoblastic leukemia: results of three prospective parallel trials from the PETHEMA group. *Leuk Res.* 41:12–20.
34. Ribera JM, García O, Chapchap EC, Gil C, González-Campos J, Barba P, et al. (2020). Treatment of Frail Older Adults and Elderly Patients With Philadelphia Chromosome-negative Acute Lymphoblastic Leukemia: Results of a Prospective Trial With Minimal Chemotherapy. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk.* 20(8):e513-e22.
35. Bazarbachi AH, Labopin M, Kröger N, Brecht A, Blaise D, Clausen J, et al. (2021). Predictive Factors for Outcome of First Allogeneic Transplant for Elderly Patients With Acute Lymphoblastic Leukemia. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk.* 21(12):831-40.
36. Carraway HE, Sawalha Y, Gojo I, Lee MJ, Lee S, Tomita Y, et al. (2021). Phase 1 study of the histone deacetylase inhibitor entinostat plus clofarabine for poor-risk Philadelphia chromosome-negative (newly diagnosed older adults or adults with relapsed refractory disease) acute lymphoblastic leukemia or biphenotypic leukemia. *Leuk Res.* 110:106707.
37. Jabbour E, O'Brien S, Ravandi F, Kantarjian H. (2015). Monoclonal antibodies in acute lymphoblastic leukemia. *Blood.* 125:4010–6
38. Shuptrine CW, Surana R, Weiner LM. (2015). Monoclonal antibodies for the treatment of cancer. *Semin Cancer Biol.* 2012;22. 73. Yannakou CK, Came N, Bajel AR, Juneja S. CD19 negative relapse in B-ALL treated with blinatumomab therapy: avoiding the trap. *Blood.* 126:4983
39. Jabbour EJ, Sasaki K, Ravandi F, Short NJ, Garcia-Manero G, Daver N, et al. (2019). Inotuzumab ozogamicin in combination with low-intensity chemotherapy (mini-HCVD) with or without blinatumomab versus standard intensive chemotherapy (HCVD) as frontline therapy for older patients with Philadelphia chromosome-

negative acute lymphoblastic leukemia: A propensity score analysis. *Cancer*. 125(15):2579-86.

40. Advani AS, Moseley A, O'Dwyer KM, et al. (2018). Results of SWOG 1318: a phase 2 trial of blinatumomab followed by POMP (prednisone, vincristine, methotrexate, 6-mercaptopurine) maintenance in elderly patients with newly diagnosed Philadelphia chromosome-negative B-cell acute lymphoblastic leukemia. *Blood*. 132 (suppl 1; abstr 33).
41. Niyongere S, Sanchez-Petitto G, Masur J, Baer MR, Duong VH, Emadi A. (2020). Frontline Blinatumomab in Older Adults with Philadelphia Chromosome-Negative B-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia. *Pharmaceuticals (Basel)*. 13(6).
42. Kantarjian HM, Stein AS, Bargou RC, Grande Garcia C, Larson RA, et al. (2016). Blinatumomab treatment of older adults with relapsed/refractory B-precursor acute lymphoblastic leukemia: results from two phase 2 studies. *Cancer*. 122:2178–85.
43. Gokbuget N, Dombret H, Bonifacio M, et al. (2018). Blinatumomab for minimal residual disease in adults with B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia. *Blood*. 131:1522–1531.
44. Kantarjian HM, DeAngelo DJ, Stelljes M, Martinelli G, Liedtke M, Stock W, et al. (2016). Inotuzumab ozogamicin versus standard therapy for acute lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med*. 375:740–53
45. Kantarjian H, Ravandi F, Short NJ, et al. (2018). Inotuzumab ozogamicin in combination with low-intensity chemotherapy for older patients with Philadelphia chromosome-negative acute lymphoblastic leukaemia: a single-arm, phase 2 study. *Lancet Oncol*. 19:240-248.
46. Short NJ, Kantarjian HM, Ravandi F, Huang X, Jain N, Sasaki K, et al. (2019). Updated results of a phase II study of reduced-intensity chemotherapy with mini-hyperCVD in combination with inotuzumab ozogamicin, with or without blinatumomab, in older adults with newly diagnosed Philadelphia chromosome-negative acute lymphoblastic leukemia. *Blood*. 134:823.
47. Alford SE, Kothari A, Loeff FC, et al. (2015). BH3 inhibitor sensitivity and bcl-2 dependence in primary acute lymphoblastic leukemia cells. *Cancer Res*. 75:1366-1375.
48. Lacayo N, Pullarkat V, Stock W, et al. (2019). Safety and efficacy of venetoclax in combination with navitoclax in adult and pediatric relapsed/refractory acute lymphoblastic leukemia and lymphoblastic lymphoma. *Blood*. 134 (suppl; abstr 285).
49. Jain N, Stevenson K, Winder ES, et al. (2019). A multicenter phase 1 study combining venetoclax with mini-hyper-CVD in older adults with untreated and relapsed/ refractory acute lymphoblastic leukemia. *Blood*. (abstr 3867).
50. Moorman AV, Harrison CJ, Buck GA, Richards SM, SeckerWalker LM, Martineau M, et al. (2007). Karyotype is an independent prognostic factor in adult acute lymphoblastic leukemia (ALL): analysis of cytogenetic data from patients treated on the Medical Research Council (MRC) UKALLXII/Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) 2993 trial. *Blood*. 109:3189–97
51. Thomas DA, O'Brien SM, Faderl S, et al. (2010). Long-term outcome after hyperCVAD and imatinib (IM) for de novo or minimally treated Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia (Ph-ALL) [abstract]. *J Clin Oncol*. 28(Suppl):Abstract 6506

52. Chiaretti S, Vitale A, Elia L et al. (2015). Multicenter total therapy GIMEMA LAL 1509 protocol for de novo adult Ph acute lymphoblastic leukemia (ALL) patients. Updated results and refined genetic-based prognostic stratification. *Blood*. 126(23)(suppl).
53. Rousselot P, Coudé MM, Gokbuget N. (2020). For the European Working Group on Adult ALL (EWALL) group. Dasatinib and low-intensity chemotherapy in elderly Curr. Treat. Options in Oncol. 21: 23
54. Vignetti M, Fazi P, Cimino G et al. (2007). Imatinib plus steroids induces complete remissions and prolonged survival in elderly Philadelphia chromosome-positive patients with acute lymphoblastic leukemia without additional chemotherapy: results of the Gruppo Italiano Malattie Ematologiche dell'Adulto (GIMEMA) LAL0201-B protocol. *Blood* 109(9), 3676–3678.
55. Foa R, Vitale A, Vignetti M` et al. (2011). Dasatinib as first-line treatment for adult patients with Philadelphia chromosome–positive acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 118(25), 6521–6528.
56. Fielding AK, Rowe JM, Buck G et al. (2014). UKALLXII/ECOG2993: addition of imatinib to a standard treatment regimen enhances long-term outcomes in Philadelphia positive acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 123(6), 843–850.
57. Rousselot P, Coude MM, Gokbuget N, et al. (2016). Dasatinib and low-intensity chemotherapy in elderly patients with Philadelphia chromosome-positive ALL. *Blood*. 128:774–782
58. Ottmann OG, Pfeifer H, Cayuela JM, et al. (2018). Nilotinib (Tasigna) and low intensity chemotherapy for first-line treatment of elderly patients with BCR-ABL1- positive acute lymphoblastic leukemia: final results of a prospective multicenter trial (EWALL-PH02) [abstract]. *Blood*. 132(Suppl 1); Abstract 31
59. Ottmann OG, Wassmann B, Pfeifer H, et al. (2007). Imatinib compared with chemotherapy as front-line treatment of elderly patients with Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia (Ph1ALL). *Cancer*. 109:2068–2076
60. Vignetti M, Fazi P, Cimino G, et al. (2007). Imatinib plus steroids induces complete remissions and prolonged survival in elderly Philadelphia chromosomepositive patients with acute lymphoblastic leukemia without additional chemotherapy: results of the Gruppo Italiano Malattie Ematologiche dell'Adulto (GIMEMA) LAL0201-B protocol. *Blood*. 109:3676–3678.
61. Chalandon Y, Thomas X, Hayette S, et al. (2015). Randomized study of reducedintensity chemotherapy combined with imatinib in adults with Ph-positive acute lymphoblastic leukemia. *Blood*. 125:3711–3719
62. Amrein P, Ballen K, Stevenson K, Brunner A, Hobbs G, Hock H, et al. (2022). Ixazomib in addition to chemotherapy for the treatment of acute lymphoblastic leukemia in older adults. *Leuk Lymphoma*. 63(6):1428-35.
63. Roberts KG, Li Y, Payne-Turner D, et al. (2014). Targetable kinase-activating lesions in Ph-like acute lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med*. 371:1005–1015.
64. Roberts KG, Gu Z, Payne-Turner D, et al. (2017). High frequency and poor outcome of Philadelphia chromosome-like acute lymphoblastic leukemia in adults. *J Clin Oncol.* 35:394–4014.

65. Herold T, Schneider S, Metzeler KH, et al. (2017). Adults with Philadelphia chromosome-like acute lymphoblastic leukemia frequently have IGH-CRLF2 and JAK2 mutations, persistence of minimal residual disease and poor prognosis. *Haematologica*. 102:130–138.
66. Aldoss I, Stein AS. (2018). Advances in adult acute lymphoblastic leukemia therapy. *Leuk Lymphoma*. 59(5):1033-50.
67. Aldoss I, Advani AS. (2021). Have any strategies in Ph-like ALL been shown to be effective? *Best Pract Res Clin Haematol*. 34(1):101242.
68. Shah BD, Ghobadi A, Oluwole OO, Logan AC, Boissel N, Cassaday RD, et al. (2021). KTE-X19 for relapsed or refractory adult B-cell acute lymphoblastic leukaemia: phase 2 results of the single-arm, open-label, multicentre ZUMA-3 study. *Lancet*. 398(10299):491–502. Landmark trial leading to FDA approval of a CART product.
69. Marks DI. (2010). Treating the "older" adult with acute lymphoblastic leukemia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2010:13-20.
70. Roth-Guepin G, Canaani J, Ruggeri A, et al. (2017). Allogeneic stem cell transplantation in acute lymphoblastic leukemia patients older than 60 years: A survey from the Acute Leukemia Working Party of EBMT. *Oncotarget* 8:112972-112979.
71. Rosko A, Wang HL, de Lima M, et al. (2017). Reduced intensity conditioned allograft yields favorable survival for older adults with B-cell acute lymphoblastic leukemia. *Am J Hematol* 92:42-49.

Pankreas Tümörleri

Pınar ÖZDEMİR AKDUR¹

Giriş

Pankreasta görülebilecek neoplastik lezyonların %95'ini primer lezyonlar oluştururken, %5'ini metastazlar oluşturur. Pankreasta primer lezyon olarak solid ve kistik lezyonlar yerleşebilir. Pankreasın solid lezyonları, genel olarak neoplastik veya neoplastik olmayan olarak sınıflandırılabilen heterojen bir grup lezyon şeklindedir. Neoplastik lezyonlar arasında pankreatik adenokarsinom, pankreatik nöroendokrin tümör, solid psödopapiller tümör, pankreatoblastom, pankreatik lenfoma ve nadir görülen çeşitli neoplazmalar yer alır. Kistik tümörler arasında ise intraduktal papiller müsinöz neoplazi (İPMN), müsinöz kistik neoplazm, seröz kistik neoplazi, solid psödopapiller tümör ve diğer kistik lezyonlar (gerçek epitelyal kist, psödokist , kistik adenokarsinom ve kistik nöroendokrin tümör) sayılabilir (Tablo 1).

Pankreasın Solid Lezyonları

Adenokarsinom

Pankreatik adenokarsinom, tüm pankreatik malignitelerin %85-95'ini oluşturur ve kansere bağlı ölümlerin dördüncü en sık sebebidir. Hastaların çoğu 60-80 yaş arasındadır ve erkeklerde kadınlardan iki kat daha sık görülmektedir.. Bu tümörlerin %60-70'i pankreas başında, %10-20'si gövdede ve %5-10'u kuyrukta yerleşir. Yaygın glandüler tutulum vakaların %5'inde görülür. Baş tümörleri genellikle tıkanma sarılığı nedeniyle daha erken semptom verirler. Gövde ve kuyruk tümörleri ise geç semptom verme eğiliminde olup daha kötü bir prognoza sahiptirler. Adenokarsinomda tümör genelde hipovasküler olup kontrastlı tetkiklerde kontrastlanmaz. Kontrastlı bilgisayarlı tomografi (BT) tetkikinin arteriyel fazında adenokarsinom pankreas parankimine göre daha hipoatenu kitle şeklinde görünürken, manyetik rezonans görüntülemesinde ise fibrotik komponenti nedeniyle T1 ve T2 ağırlıklı sekanslarda hipointens görünür (Resim 1).

Pankreatik Nöroendokrin Tümörler

Pankreatik nöroendokrin tümörler (NET'ler) tüm pankreatik tümörlerin %1-%5'ini oluşturur ve tipik olarak 51-57 yaş arası hastalarda görülür. Vakaların çoğu sporadiktir, ancak multipl endokrin neoplazi tip 1, von Hippel-Lindau sendromu, nörofibromatozis tip 1 ve tüberoskleroz gibi sendromlarla birlikte de görülebilir. Sendromlarla ilişkili olduğunda tümörler çoklu olma eğilimindedirler. NET'ler fonksiyonel ve non- fonksiyonel tümörler olarak ikiye ayrılarak sınıflandırılırlar. Fonksiyonel tümörler aşırı hormon üretimiyle ilgili semptomlara yolaçarlar. Genel olarak, fonksiyonel tümörler hastalık seyrinin erken dönemlerinde semptom verirlerken, non- fonksiyonel tümörler, kitle etkisine bağlı semptomlara yolaçarlar. Malignite riski tümör boyutu ile artar özellikle çapı 5 cm'den büyük tümörlerde bu artış belirginleşir. Bu nedenle non-fonksiyone tümörlerin %90'ı başvuru anında maligndir. En sık görülen fonksiyonel NET insülinomadır. İnsülinomaların %90'ı benignidir. İnsülinomaların çoğu soliterdir. Multipl kitlelerin çoğu ise gastrinomadır. İnsülinoma dışında diğer fonksiyone

¹ Uzm. Dr, SBÜ Dr Abdurrahman Yurtaslan Ankara Onkoloji EAH

tümörlerin %50-75'i maligndir. Küçük tümörler genellikle solid ve homojen iken, daha büyük tümörler heterojendir ve değişken miktarlarda kistik-nekrotik dejenerasyon ve kalsifikasyon içerebilirler. NET'ler zengin bir vaskülerizasyona sahip olup arteriyel fazda normal pankreastan daha hızlı ve yoğun bir şekilde kontrastlanırlar. Bu bulgu, NET'leri hipovasküler olan adenokarsinomdan ayırt etmemiz konusunda oldukça yardımcı olur.. Küçük tümörler (2 cm'den küçük) için homojen kontrastlanırlarken, daha büyük lezyonlar heterojen kontrastlanma eğilimindedirler. Lenf nodlarına ve karaciğer gibi solid organlarda görülen metastazlar da genelde primer tümörününe benzer bir kontrastlanma paternine sahiptir (Resim 2).

Pankreatoblastom

Pankreatoblastom tüm pankreas tümörlerinin %0,2'sini oluşturur ve küçük çocuklarda (ortalama 5 yaş) en sık görülen pankreas tümörüdür. Pankreatoblastom yetişkinlerde nadiren görülür; ancak görüldüğünde tümör genellikle daha agresiftir. Serum alfa-fetoprotein seviyesi vakaların yaklaşık 1/3'ünde yükselir. Pankreatoblastom tipik olarak yavaş büyür ve genellikle asemptomatik büyük bir kitle (ortalama 10 cm) şeklinde ortaya çıkar. Başvuru sırasında kitlenin büyüklüğü nedeniyle, vakaların %50'sinde görüntüleme yöntemleriyle asıl kaynak organı tanımlamak bazen mümkün olmamaktadır. Bu nedenle, komşu organlardan kaynaklanan diğer pediatrik tümörlerden (örn. nöroblastom, Wilms tümörü, hepatoblastom) ayrımı zordur ve tanı koymak için genellikle biyopsi gerekir. Çoğunlukla bu tümörler karaciğere metastaz yaparlar. US'de kitle, hipoekoik kistik alanlar ve hiperekoik septalar içeren heterojen bir kitle şeklinde görünür. BT'de pankreatoblastom genellikle septalarda kontrastlanma gösteren multiloküle heterojen bir kitle olarak görülür. MRG'de ise tümör T1-'de hipointens veya izointens görünürken, T2 ağırlıklı görüntülerde hiperintens görünür ve postkontrastlı serilerde hafif kontrastlanma gösterir.

Pankreatik Lenfoma

Pankreasta en sık lenfoma alttiplerinden non-Hodgkin lenfomanın B-hücreli bir alt tipi görülür. Çoğunlukla sekonder lenfoma baskın form olup peripankreatik lenfadenopatiden doğrudan yayılımı sonucu gelişir. Primer pankreatik lenfoma nadirdir ve pankreatik tümörlerin %0,5'ini oluşturur. Bağışıklık sistemi baskılanmış hastalarda primer lenfoma daha sık görülür. Pankreatik lenfomanın iki morfolojik paterni bilinmektedir: fokal iyi sınırlı form ve diffüz form. Fokal form vakaların %80'inde pankreas başında görülür ve ortalama 8 cm çapına ulaşabilir. BT'de tipik olarak düzgün konturlu hipodens kitle şeklinde görünür. MRG'de T1-'de hipointens ve T2- ağırlıklı görüntülerde izointens olarak izlenirken postkontrastlı serilerde silik kontrast tutulumu gösterir. Yaygın form infiltratif tipte olup glandüler genişlemeye ve konturlarının silikleşmesine yol açar, bu özellikleriyle pankreatik lenfoma bazen akut pankreatit görünümünü taklit edebilir.

Pankreasın Kistik Lezyonları

Kistik lezyonlar tüm pankreatik neoplazmların %10-15'ini oluşturur ve tüm malign pankreatik tümörlerin ise %5'inden azını meydana getirir. Pankreatit veya travma öyküsü olmayan hastalarda öntanıda kistik neoplazm düşünülmelidir.

Kistik tümörlerin çoğu benignidir. Şu şekilde gruplara ayırabiliriz:

Müsin üretenler

1. İntraduktal papiller müsinöz neoplazi

2. Müsinöz Kistik Neoplazi

Seröz Kistik Neoplazi

Solid Psödopapiller Tümör

Seröz Kistadenom

Tipik olarak yaşlı kadınlarda görülen benign bir lezyondur. Kistik komponentlerin çapı milimetreden 2 cm'ye kadar değişebilir. Lezyon büyüdüğünde merkezi bir skar ve kaba kalsifikasyon görülebilir (%30). Bu kalsifiye skar oldukça spesifik olup neredeyse patognomoniktir[36] ve bu kalsifiye skar en iyi BT'de gösterilir. MRG'de, lezyon pankreatik kanal ile ilişkisi olmayan küçük bir kist kümesi şeklinde görünür. Bu kistler T2 ağırlıklı görüntülerde hiperintensdir. MRG'de santral kalsifiye skar sinyalsiz odak olarak görülür Geç kontrastlı serilerde kistler arasındaki fibröz septaların kontrastlandığı görülür (Resim 3).

Müsinöz Kistik Neoplazm

Bu lezyon orta yaşlı kadınlarda görülür, ortalama görülme yaşı 47'dir (8) ve kadın predominansına (%80) sahiptir. Müsinöz kistadenom genelde pankreatik gövde ve pankreatik kuyruğu tutar ve pankreatik kanal ile ilişkili değildir. Kesitsel görüntüleme yöntemleri, komşu organların invazyonunu, vasküler invazyonu veya metastatik odakları tespit etmekte çok önemli bir yere sahip olmakla birlikte, malign ve malign olmayan müsinöz kistik neoplazmlar arasında ayırım yapmaktaki rolü oldukça sınırlıdır. Kist içi kontrastlanan yumuşak doku komponentinin varlığı malignite açısından şüphelidir. Yine başka bir bulgu olan periferik yumurta kabuğu kalsifikasyonları sık görülmemekle birlikte (%16) bu bulgu spesifiktir ve tespit edildiğinde malignite için yüksek prediktif değere sahiptir. BT'de tümör, düzgün dış kenarları olan iyi sınırlı yuvarlak veya hafif lobüle bir kitle şeklinde izlenir. Kist içeriği mukoid kistlerdeki hemoraji veya protein derecesine göre kist içinde farklı atenüasyon seviyeleri görülebilir. Postkontrastlı serilerde ise septalar ve periferik kist duvarı kontrastlanır. (Resim 4)

Müsinöz kistik neoplazmlarda başlıca malign dejenerasyon bulguları:

- Nodüler yumuşak doku komponentinin varlığı
- Duvarda kalınlaşma ve düzensizlik
- Tümör çapının 6 cm'den büyük olması
- Yumurta kabuğu kalsifikasyon
- Tümörün Wirsung kanalında obstrüksiyona veya yer değişikliğine yol açması şeklinde sıralanabilir.

İntraduktal Papiller Müsinöz Neoplazi (İPMN)

Pankreasın intraduktal papiller müsinöz neoplazmı (İPMN), pankreatik duktal sistemin müsinöz epitelinden köken alan müsin üreten tümörlerden biridir. İPMN dağılımlarına göre ana kanal, yan kanal veya mikst tip lezyonlar olarak sınıflandırılabilir. MRG, bir dal kanal İPMN'sinin ana pankreas kanalı ile iletişimini göstermede BT'den daha üstündür. Dal kanal lezyonlarının çoğu benign iken, ana pankreatik kanalı tutan tümörler sıklıkla malignite ile ilişkilidir. Solid nodüllerin varlığı, kalın kontrastlanan duvarlar ve/veya septalar, yan dal lezyonunun ana pankreatik kanal ile geniş (> 1 cm) iletişimi ve tümör boyutunun 3 cm²'den büyük olması dal ve mikst tip İPMN'de başlıca malignite bulgularıdır. Ana pankreatik kanalın 6 mm'den geniş olması, mural nodül çapının 3 mm'den büyük olması ve BT'de komşu pankreatik parankimde anormal dansite değişimi alanı olması, ana kanal ve mikst tip İPMN'de malign hastalıkla korelasyon gösterir.

Solid Psödopapiller Tümör

Solid psödopapiller tümör (SPT) tüm pankreas tümörlerinin %1-2'sini oluşturur. En sık genç kadınlarda görülür (ortalama yaş 25). SPT düşük malign potansiyele sahiptir ve tam rezeksiyonu takiben oldukça iyi bir prognoza sahiptir. SPT'lerin çoğu benign davranış sergilemesine rağmen, malign dejenerasyon meydana gelebilir Metastazlar nadirdir ve vakaların %7-%9'unda metastaz vardır ve metastazlar başlıca çoğunlukla karaciğer, omentum ve peritonda görülür

SPT tipik olarak büyük (ortalama 9 cm), yavaş büyüyen, kapsüllü bir kitledir. En sık pankreas kuyruğunda yerleşim gösterir. SPT çevre yapıları invaze etmek yerine yer değiştirme eğilimindedir ve nadiren safra kanalı veya pankreatik kanalda tıkanıklığa neden olur. BT'de genellikle hemorajik dejenerasyon nedeniyle solid ve kistik komponentleri olan kapsülle sınırlanmış bir lezyon şeklinde görünür. Dejenere alanlar daha büyük NET'lerin bazı özelliklerini taklit edebilir. Bununla birlikte, solid ve papiller epitelyal neoplazmların periferik kısımları NET'ler için tipik olan hipervaskülariteyi göstermezler. MRG tipik olarak T1 ve T2 ağırlıklı görüntülerde heterojen sinyal intensitesine sahip iyi sınırlanmış bir lezyondur. Periferik kalsifikasyon vakaların %30'unda mevcuttur. Kitle tarafından sıkıştırılmış pankreas dokusu ve reaktif fibrozisten oluşan psödokapsül görünümü BT'de düşük atenüasyona ve T1 ve T2 ağırlıklı MRG'de düşük sinyal intensitesine sahiptir.

Diğer Kistik Tümörler:

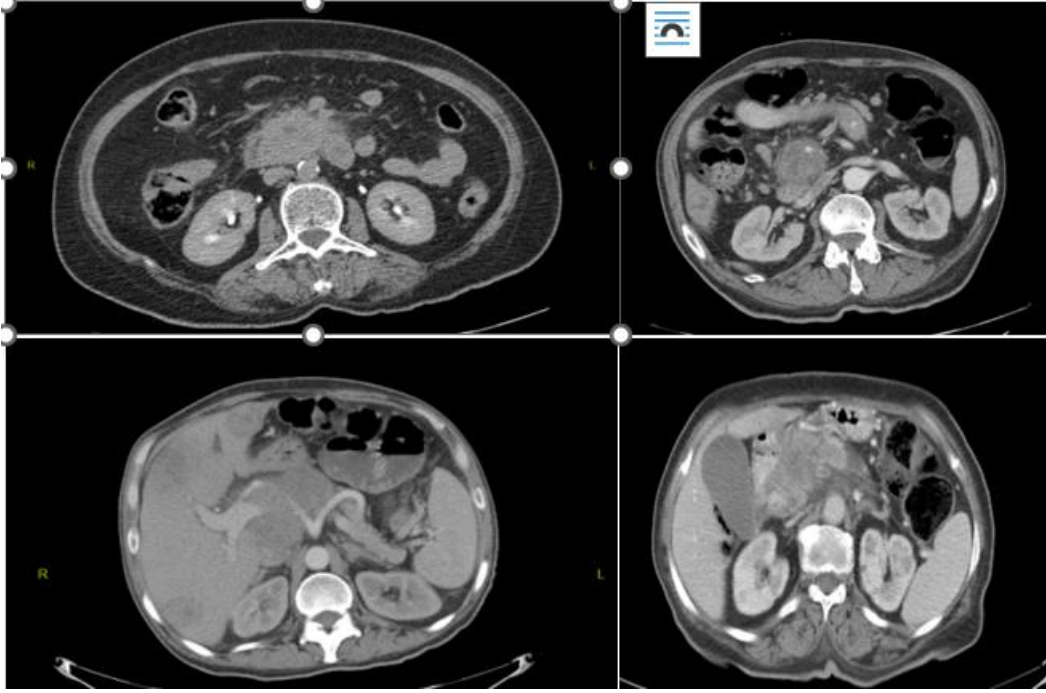
Kesitsel görüntülemenin, özellikle bilgisayarlı tomografi (BT) ve manyetik rezonans görüntülemenin (MRG) yaygın kullanımı ve bu tekniklerin görüntü kalitesindeki sürekli gelişme ile birlikte, tesadüfi pankreas kistlerinin tanısı son yıllarda önemli ölçüde artmıştır. Basit kistler bu insidental sık bulgulardan olup, uniloküler kistler septa, kalsifikasyon veya yumuşak doku nodülleri içermeyen iyi sınırlı lezyonlardır. Küçük olduklarında (<3 cm), bu lezyonlar neredeyse her zaman benignidir. İlk yıl için 6 aylık aralıklarla seri görüntüleme yapılması ve üç yıllık bir süre boyunca yıllık takip yapılması önerilmektedir (Resim 6). Kist stabil kalırsa ve hasta asemptomatikse daha fazla takibe gerek yoktur. Diğer kistik lezyonlardan diğer bir sık karşılaşılan kistik lezyonlar ise psödokistlerdir. Psödokist, akut pankreatit başlangıcından 4 hafta sonra nekroz olmaksızın kapsüllü sıvı koleksiyonları olup en yaygın uniloküler kisttir. Klinik olarak pankreatit öyküsü olan bir hastada kistik bir lezyon neredeyse her zaman bir psödokist olduğundan hastanın öyküsünü detaylandırmak önemlidir. Görüntüleme çalışmaları kalın duvarlı yuvarlak kistik bir kitle izlenir. İntravenöz kontrast uygulamasından sonra hafif duvar kontrastlanması artışı izlenir. Eğer solid bir intrakistik komponent tespit edersek, lezyonun psödokist olmadığını söyleyebiliriz. Bu tanıyı destekleyen diğer görüntü bulguları inflamasyon, atrofi veya pankreatik kalsifikasyonlardır (Resim 7).

Metastazlar:

Pankreas metastazları nadir görülen bir durum olup en sık pankreasa metastaz yapan primer kanser bölgesi böbrek olup, bunu kolorektal kanser, melanom, meme kanseri, akciğer karsinomu ve sarkom takip eder. Bir pankreas metastazını primer pankreas tümöründen ayırt etmek zor olabilir, çünkü hem primer hem de sekonder neoplazmlar için klinik sunum ve radyolojik özellikler benzerdir. Pankreas metastazları vakaların %50'sinden fazlasında asemptomatiktir: genellikle primer lezyon için yapılan ameliyattan sonraki takip incelemeleri sırasında veya ilgisiz bir durum için yapılan görüntüleme çalışmalarında tesadüfi bir bulgu olarak tespit edilirler (Resim 8).

Tablo 1: Pankreas Tümörleri

Pankreas Tümörleri	
Primer Tümörler (%95)	
Solid Tümörler	Pankreas Adenokarsinomu
	Pankreas Nöroendokrin Tümörü
	Pankreatoblastoma
	Pankreatik Lenfoma
Kistik Tümörler	Seröz Kistadenom
	Müsinöz Kistik Neoplazm
	intraduktal papiller müsinöz neoplazi (IPMN)
	Solid Psödopapiller Tümör
Metastazlar (%5)	



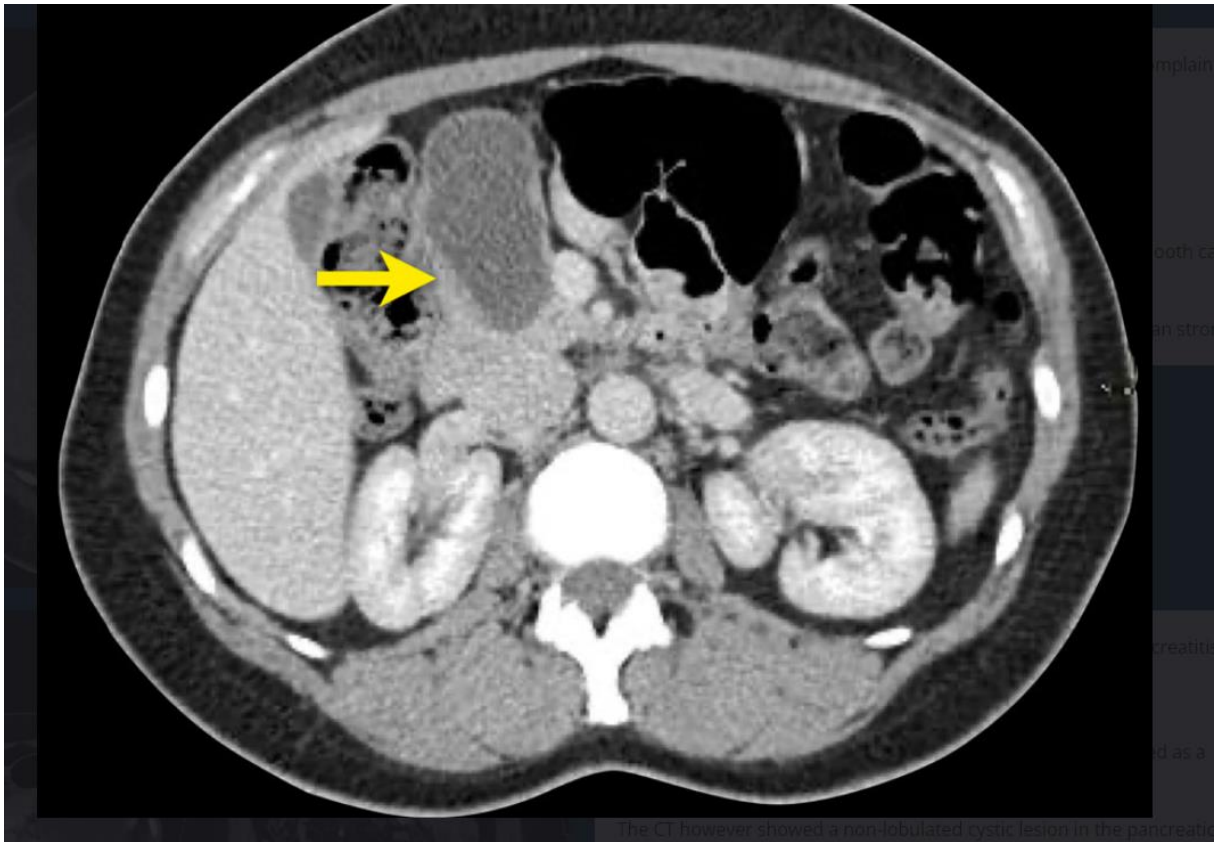
Resim 1: Dört farklı hastada pankreas adenokarsinomu BT görüntüsü.



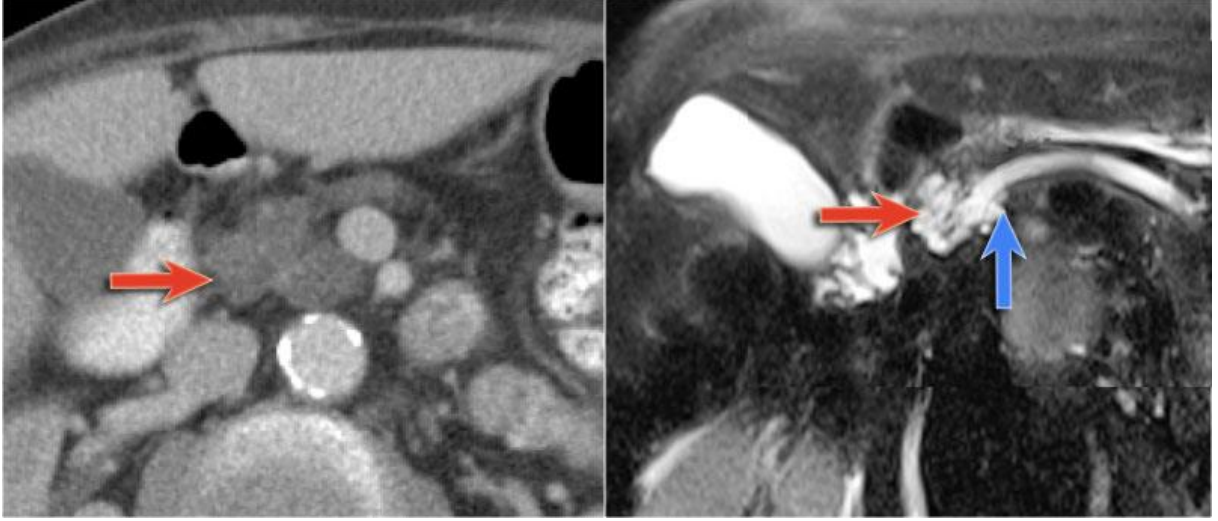
Resim 2: *Pankreasta NET. BT' de pankreas başında heterojen kontrastlanan kitle.*



Resim 3: Seröz Kistik Neoplazinin BT görünümü. Pankreas kuyruğunda yerleşen santral skarı olan seröz kistik neoplazi



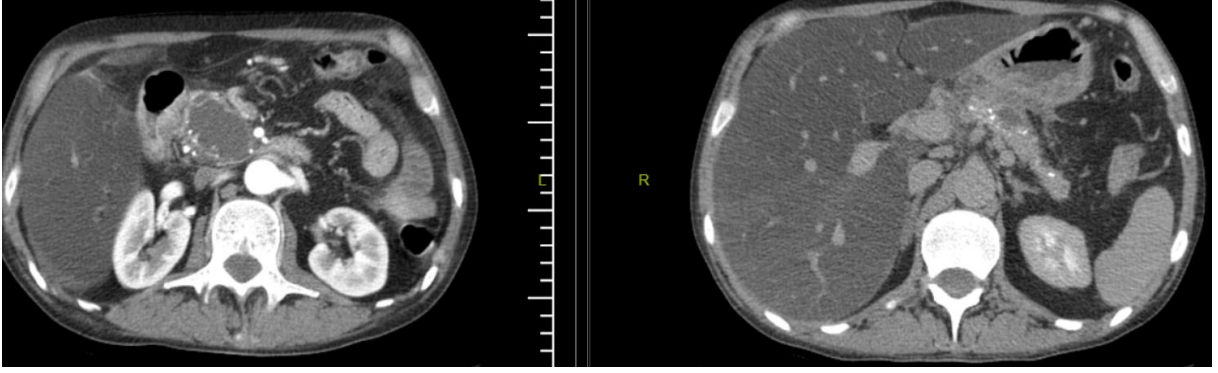
Resim 4: Müsinöz kistik neoaplazm BT görüntüsü. Pankreas başında 7 cm'lik septalar içeren, kapsüllü, lobülasyonsuz ve pankreas kanalıyla bağlantısı olmayan kist.



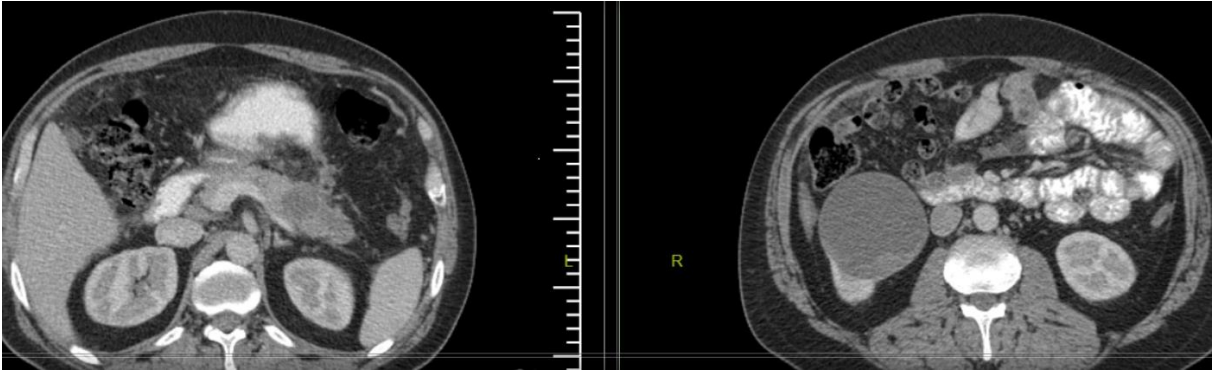
Resim 5: İntraduktal papiller müsinöz neoplazi (İPMN): Ana pankreatik kanalla ilişkili kistik kitle



Resim 6: Pankreas başında unoküle basit kist.



Resim 7 : Pankreasta psödokist. Pankreatit atakları geçiren gastada pankreas başında psödokist görünümü ve parankiminde kalsifikasyonlar islenen pankratik kanalı geniş inflame pankreasın BT görüntüsü.



Resim 8: Pankreas metastazı BT görüntüsü. RCC ve pankreasa olan metastazı

KAYNAKÇA:

Low G, Panu A, Millo N, Leen E. Multimodality imaging of neoplastic and nonneoplastic solid lesions of the pancreas. *Radiographics*. 2011;31:993–1015.

Lawler LP, Horton KM, Fishman EK. Peripancreatic masses that simulate pancreatic disease: spectrum of disease and role of CT. *Radiographics*. 2003;23:1117–1131.

de la Santa LG, Retortillo JA, Miguel AC, Klein LM. Radiology of pancreatic neoplasms: An update. *World J Gastrointest Oncol*. 2014;6(9):330-343. doi:10.4251/wjgo.v6.i9.330

Nagamachi S, Nishii R, Wakamatsu H, et al. usefulness of (18)F-FDG PET/MRI fusion image in diagnosing pancreatic tumor: comparison with (18)F-FDG PET/CT. *Ann Nucl Med*. 2013;27:554–563

Low G, Panu A, Millo N, Leen E. Multimodality imaging of neoplastic and nonneoplastic solid lesions of the pancreas *Radiographics*, 31 (4) (2011), pp. 993-1015

Scialpi M, Reginelli A, D'Andrea A. Pancreatic tumors imaging: An update [International Journal of Surgery](#). April 2016, Pages S142-S155

Brennan DD, Zamboni GA, Raptopoulos VD, Kruskal JB. Comprehensive preoperative assessment of pancreatic adenocarcinoma with 64-section volumetric CT *RadioGraphics*, 27 (6) (2007), pp. 1653-1666

Chung EM, Travis MD, Conran RM. Pancreatic tumors in children: radiologic-pathologic correlation. *Radiographics*. 2006;26:1211–1238.

Nayer H, Weir EG, Sheth S, Ali SZ. Primary pancreatic lymphomas: a cytopathologic analysis of a rare malignancy. *Cancer*. 2004;102:315–321.

Pedrosa I, Boparai D. Imaging considerations in intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas. *World J Gastrointest Surg*. 2010;2(10):324-330.

Riditid W, DeWitt JM, Schmidt CM, et al. Management of branch-duct intraductal papillary mucinous neoplasms: a large single-center study to assess predictors of malignancy and long-term outcomes. *Gastrointest Endosc*. 2016;84(3):436.

Kosmahl M, Pauser U, Anlauf M, Klöppel G. Pancreatic ductal adenocarcinomas with cystic features: neither rare nor uniform. *Mod Pathol*. 2005;18:1157–1164.

Kim SY, Park SH, Hong N, Kim JH, Hong SM. Primary solid pancreatic tumors: recent imaging findings updates with pathology correlation. *Abdomen Imaging*. 2013;38:1091–1105.

Kartalis N, Lindholm TL, Aspelin P, Permert J, Albiin N. Diffusion-weighted magnetic resonance imaging of pancreas tumours. *Eur Radiol*. 2009;19:1981–1990.

Wallace D. Endocrine Tumors of the Pancreas. *Practical Gastroenterology*. 2012.

Ehehalt F, Saeger HD, Schmidt CM, Grützmann R. Neuroendocrine tumors of the pancreas. *Oncologist*. 2009;14(5):456-467.

Yao X, Ji Y, Zeng M, Rao S, Yang B. Solid pseudopapillary tumor of the pancreas: cross-sectional imaging and pathologic correlation. *Pancreas*. 2010;39:486–491

Kehagias D, Smyrniotis V, Gouliamos A, Vlahos L. Cystic pancreatic neoplasms: computed tomography and magnetic resonance imaging findings. *Int J Pancreatol*. 2000;28:223–230.

Minami M, Itai Y, Ohtomo K, Yoshida H, Yoshikawa K, Iio M. Cystic neoplasms of the pancreas: comparison of MR imaging with CT. *Radiology*. 1989;171:53–56.

Lim JH, Lee G, Oh YL. Radiologic spectrum of intraductal papillary mucinous tumor of the pancreas. *Radiographics*. 2001;21:323–337.

Ban S, Naitoh Y, Mino-Kenudson M, et al. Intraductal papillary mucinous neoplasm (IPMN) of the pancreas: its histopathologic difference between 2 major types. *Am J Surg Pathol*. 2006;30:1561–1569.

Song SJ, Lee JM, Kim YJ, et al. Choi BI. Differentiation of intraductal papillary mucinous neoplasms from other pancreatic cystic masses: comparison of multirow detector CT and MR imaging using ROC analysis. *J Magn Reson Imaging*. 2007;26:86.

Tsitouridis I, Diamantopoulou A, Michaelides M, et al. Pancreatic metastases: CT and MRI findings. *Diagn Interv Radiol*. 2010;16:45–51

Sperti C, Moletta L, Patanè G. Metastatic tumors to the pancreas: The role of surgery. *World J Gastrointest Oncol*. 2014;6(10):381-392. doi:10.4251/wjgo.v6.i10.381

Pankreas Kistik Neoplazileri

Metin YALAZA

Giriş

Pankreas kistik lezyonların çoğunun psödokist olduğu düşünülse de, pankreatit öyküsü olmayan hastalarda önemli bir kısmı malign potansiyelinden dolayı dikkatli yaklaşım gerektiren kistik neoplazmlardır. Yüksek çözünürlüklü abdominal görüntüleme yöntemlerinin yaygın kullanımı özellikle asemptomatik ve küçük olanların da tespitini mümkün kılarak pankreatik kistik neoplazilerin tanı oranlarını arttırmaktadır.(Othman & Buscaglia, 2016) Pankreas kistlerinin rastlantısal olarak tespit edilme oranı %2'dir. Bu oran yaşla ilerledikçe artmaktadır.(de Jong et al., 2010; Laffan et al., 2008) Pankreas kistindeki karsinogenezis, yüksek mortalite ile ilişkili pankreatik adenokarsinoma ile sonuçlanmaktadır. Bu açıdan premalign kistik lezyonun infiltratif hal almasından önce çıkarılması önemli bir klinik başarıdır. Öte yandan, malign potansiyele sahip PKN'nin ameliyat öncesi tanınmasındaki güçlükler gereksiz pankreatik rezeksiyonlara neden olmaktadır.(Kimura et al., 1995; Spinelli et al., 2004) PKN'ler Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) histolojik sınıflandırma sistemi kullanılarak kategorize edilebilmektedir.(Brugge et al, 2004; Hamilton & Aaltonen, 2000; Günter Klöppel, 1996) Pankreatik kistik neoplazilerin alt tipleri seröz kistik tümörler, müsinöz kistik neoplaziler (MKN), intraduktal papiller müsinöz neoplaziler (İPMN), solid pseudopapiller neoplazilerdir (SPN). (Tablo 1) Benign, borderline ve malign lezyonların tanınması tedavinin şekillenmesi için önemlidir. Ancak lezyonların kesin tanısı için histopatolojik incelemenin gerekliliği hastaların tanı, tedavi ve takiplerini tartışılır kılmaktadır. Bu çalışmada, PKN'nin yönetimi literatür eşliğinde tartışılmaktadır.

Tartışma

Tıbbın birçok alanında olduğu gibi çoğu kez cerrahi onkolojide de kararlar kesinlik kazanmamış durumlarda alınır. Hastalığın ciddiyeti, aciliyeti ve gerekliliğinden bağımsız olarak alınan bu kararların bazı özellikleri vardır. Hastanın tıbbi durumu ile ilgili değişik derecelerde olan belirsizliklere rağmen alınması gerekli kararlar genellikle iyi tanımlanmış makul tercihler doğrultusunda olmaktadır. Pankreas tümöründe histopatolojik tanı olmaksızın ameliyat kararı alınması buna bir örnektir.

Pankreasın en sık görülen tümörleri, pankreasın epitel hücrelerinden kaynaklanan duktal adenokarsinomlar iken pankreasın malign potansiyelleri değişen kistik neoplazmları nadir olmaya devam etmektedir.(Chaudhari et al., 2019) PKN'ler DSÖ histolojik sınıflamasını kullanarak kategorize edilmiştir.(Hamilton & Aaltonen, 2000; Günter Klöppel, 1996),(Tablo 1) Kistik pankreas neoplazilerinin doğası benign SKA'lar, indolent lezyonlardan potansiyel olarak kanserli lezyonlara (İPMN ve MKN'ler) ve oldukça malign kanserlere (kistadenokarsinomlar) kadar geniş bir spektrumda değişmektedir. Bu geniş risk profilinden dolayı, dikkatli bir araştırmaya ve doğru teşhis koymaya ihtiyaç vardır. Öykü, klinik, radyolojik bulgular ve kistik sıvı analizi sonuçları yardımcı olmakla birlikte benign-malign ayırımında hiçbirisi %100 başarılı değildir.

PKN'lerin temel demografik ve klinik özellikleri tabloda özetlenmiştir. (Khalid & Brugge, 2007; Wu et al., 2011) (Tablo 2) Alt tiplerin her birinin benign ve malign formları vardır.

PKN prevelansında %1'den %24.3'e kadar değişiklik görülmektedir. Bilgisayarlı tomografi (BT) ve manyetik rezonans görüntüleme (MRG) gibi kesitsel görüntüleme yöntemlerinin yaygın olarak kullanılması rastlantısal olarak tanı konulma oranlarını arttırmaktadır.(Kimura et al., 1995; Spinelli et al., 2004) PKN'lerin gerçek insidansını, hastalığın seyrekliği ve tüm kistik tümörlerin semptomatik olmaması göz önüne alındığında bir sağlık kuruluşuna başvuru gerektirmemesi nedeniyle tahmin etmek zordur. Farklı PKN'lerin nispi frekansları, 1978 ve 2011 yılları arasında pankreasın kistik bir neoplazmı nedeni ile cerrahi rezeksiyon uygulanan 851 hastada retrospektif incelenmiştir.(Valsangkar et al., 2012) İPMN' lezyonların %38'ini, MKN'ler %23'ünü, seröz kistik tümörler %16'sını ve solid psödopapiller tümörler %3'ünü oluşturmaktaydı. 2005 ile 2011 yılları arasında sadece 376 hasta dikkate alındığında %49'unda İPMN, %16'sında MKN, %12'sinde seröz kistik tümör ve %5'inde SPN görüldü. Bununla birlikte, bu seride yalnızca rezeksiyon yapılan PKN'ler değerlendirildiği için örnekleme yanlılığı söz konusu idi. Çoğu dal kanal İPMN'leri ve seröz kistadenomlar rezeksiyon gerektirmemektedir. Dolayısıyla bu lezyonların göreceli frekansı küçümsemiş olabilmektedir. PKN'ler tüm pankreas neoplazilerinin %10'dan daha azını oluştursa da lezyonlara daha sık tanı konulması ile birlikte bu endikasyonla yapılan pankreatik rezeksiyonların sayısında artış olmuştur.(Federle & McGrath, 2007)

Çoğu seröz kistik tümör benign karakterli seröz kistadenomlardır ki bunlar pankreatik sentro-asiner hücrelerden köken alan glikojenden zengin hücrelerle döşelidir. Bu lezyonlar pankreasın herhangi bir yerinde ortaya çıkmakta ve en yaygın olarak 60 yaş üzerindeki kadınlarda tanı konulmaktadır.(Compagno & Oertel, 1978; Lundstedt & Dawiskiba, 2000; Pyke et al., 1992) Çeşitleri, az sayıda kistik boşluktan oluşan mikrokistik seröz kistadenomlar ve daha az sayıda daha büyük kistten oluşan oligokistik seröz kistadenomlardır.(Brugge et al., 2004; Gouhiri et al., 1999; Lewandrowski, Warshaw, & Compton, 1992) Oligokistik varyantı benzer bir görünüme sahip olabilen bir MKN veya dal kanalı İPMN'den ayırt etmek zor olabilmektedir. Bunlarda malign dejenerasyon son derece nadirdir ve semptomatik olmadıkça konservatif olarak takip edilebilmektedir.

Müsinöz kistik neoplazi neredeyse tamamen kadınlarda görülmekte ve en yaygın olarak 40 yaşın ardından tespit edilmektedir.(Brugge, 2015) MKN'ler değişken hücresel atipi sergilemekte ve İPMN'lere benzer şekilde müsin salgılamaktadır.(Sarr et al., 2000; Zamboni et al., 1999) İPMN'lerin aksine, MKN'ler over benzeri stroma sergilemekte (Reddy et al., 2004), tipik olarak pankreasın kuyruk veya gövdesinde ortaya çıkmaktadır (Zamboni et al., 1999) ve pankreatik kanal ile ilişkileri yoktur. Malignite gelişme riski nedeniyle, uygun adaylarda rezeksiyon önerilmektedir.

İPMN pankreas duktal sisteminin müsin üreten papiller neoplazmlarıdır. Değişken hücre atipisi gösterir ve pankreatik kanalların genişlemesine neden olmaktadır.(D'Angelica et al., 2004) İPMN'lerin eşit cinsiyet dağılımı vardır ve insidansı 50 yaşın üstünde zirve yapmaktadır.(Sohn et al., 2004) İPMN'ler, ana pankreatik kanalı (ana kanal İPMN), yan dallarını (dal kanalı İPMN) veya her ikisini (karışık tip İPMN) içerebilmektedir. Genellikle çok odaklı ya da yaygındır. Karakteristik patolojik özellikleri, daralma olmaksızın pankreatik kanalın dağılmış veya segmental genişlemesini, müsin üreten duktal hücrelerin intraduktal genişlemesini ve bir veya her iki pankreatik kanal ağzının dilatasyonunu içermektedir. Histolojik incelemede, kolumnar müsin üreten hücreler hiperplastik veya displastik olabilmektedir. Bunun da ötesinde epitel hücrelerinin gösterdiği displazinin derecesine göre adenom (hafif displazi), sınırdaki lezyonlar (orta derecede displazi) veya karsinom (yüksek dereceli displazi) olarak sınıflandırılmaktadır.(G Klöppel, 1996; Solcia, 1997) Yönetim malignite riskine ve hasta ile ilgili faktörlere bağlı olarak gözetim ve rezeksiyon kombinasyonunu içermektedir.

Pankreasın solid psödopapiller neoplazmlar tipik olarak 35 yaşın altındaki genç kadınlarda görölen nadir görölen neoplazilerdir. Bu tümörler solid ve papiller epitelyal neoplazmalar, pankreasın papiller kistik tümörleri ve solid ve kistik tümörler olarak ta adlandırılmaktadır. SPN'ler pankreas gövde veya kuyrukta en sık bulunmaktadır; hem katı hem de kistik bileşenler ve ara sıra kalsifikasyonlar içerebilmektedir.(Master & Savides, 2003; Mergener, Detweiler, & Traverso, 2003) Habis risk nedeniyle, SPN'lerin rezeke edilmesi önerilmektedir.

Pankreasın kistik neoplazi hastalarının çoğu asemptomatik olsa da lezyonun yerleşim yeri ve boyutuna göre hastalarda karın ağrısı, sarılık, kilo kaybı gibi çeşitli klinik bulgular görölebilmektedir.(Brugge et al., 2004)

Pankreasın kistik neoplazileri'inde hastalığın malign-benign doğasının ayrımı için en sık kullanılan tanı metodları ultrasonografi (USG), bilgisayarlı tomografi (BT), manyetik rezonans/manyetik rezonans kolanjiopankreatografi (MR/MRKP), endoskopik retrograd kolanjiopankreatografi (ERKP), endosonografi (EUS) ve kistik sıvı analizleridir. Pankreatik kistlerin ameliyat öncesi görüntölemesinin doğruluğuyla ilgili veriler umut verici değildir. Bu öncelikle erken MKN ve İPMN ile benign neoplastik kistler ve reaktif kistik lezyonlar arasındaki morfolojik örtüşmeye bağlıdır.(Sahani et al., 2005)

Batın USG'nin doğruluğu, uygun fiyatlı ve uygulama kolaylığına rağmen yaklaşık %50'dir.(Shyr et al., 1996) Kontrastlı tomografi tipik olarak pankreas kistini tanımlar ve pankreasın kistik lezyonlarının değerlendirilmesinde genellikle ilk tercih edilen yöntemdir. İlgilenilen başlıca özellikler kistlerin boyutu, kistlerin kenarlarının şekli ve kistlerin duvarlarıdır. BT'de kitle büyüklüğü, tek veya çok loküle oluşu, pankreatik kanal ilişkisi ve/veya genişlemesi, mural nodül olup olmamasına göre karakterize edilir. BT pankreatik kistleri karakterize etmek için %56-85 doğruluk sağlar ve morfolojik özellikler tablo 2'te özetlendiği gibi tanıya yardımcı olmak için kullanılmaktadır.(Sahani et al., 2013) Pankreasın kistik lezyonlarının karakteristik özelliklerini ortaya koymada BT'nin doğruluk oranı %20-90 arasındadır.(Oh et al., 2008)

MRG/MRKP özellikle 2 cm'den küçük lezyonlarda lezyonun kanalla ilişkisini göstermek için faydalıdır. MRG'ın tanı gücü BT'den daha fazladır. Pankreatik lezyonların iç yapısını ve kistik ögelerini daha net bir şekilde tasvir etmektedir. MRKP'nin kullanımı pankreatik kanal tutulumunun değerlendirilmesine yardımcı olmaktadır.(Burk, Knipp, & Sahani, 2018)

ERKP kistik lezyonun kanalla ilişkisini göstermede en duyarlı tanı yöntemidir. Ancak ilk tercih edilen metod olmamalıdır.(Yamao et al., 2003)

Endosonografi (EUS)1980'lerden itibaren PKN'lerinin yönetiminde hem tanısal hem de terapötik amaçlı kullanılmaya başlanmıştır ve doğruluk oranının %40-96 olduğu bildirilmektedir.(Hernandez et al., 2002; Sedlack et al., 2002) EUS septasyonlar, olası bitişik kitleler, duvar özellikleri hakkında ayrıntılı bilgi vermektedir. EUS bulguları, morfoloji ve kist sıvı analizi temelinde BT görüntüleriyle birlikte yorumlanmalıdır.(Brugge, 2004) EUS kist içerisindeki sıvının aspirasyonu yanında fırça sitolojisi ve tümör belirteçleri analizine imkan tanır.(Klöppel et al., 2014)

Endosonografi eşliğinde yapılan kistik sıvı analizlerinde CA19-9, CEA, CA-125 ve CA72-4 düzeyi analiz edilebilmekle birlikte en sık ölçölen değer CEA'dır. CEA değerinin 192 ng/mL'den yüksek olmasının tanısal değeri yüksektir.(sensitivite:%75, spesifite:%84) (Brugge, Lewandrowski, et al., 2004)

Literatürdeki geniş çapta araştırılan görüntöleme özellikleri septasyonlar, duvar nodülleri, pankreatik kanal genişlemesi ve pankreas kanalı ile kistik lezyonun ilişkisidir. Bu özelliklerin

varlığının tespitinde güvenilir tek bir görüntüleme yönteminin olmadığı görülmüştür. Üstelik çeşitli görüntüleme yöntemlerinde bazı özelliklerin varlığının değerlendirilmesinde gözlemciler arası uyumsuzluklar da mevcuttur.(de Jong et al., 2012; Do et al., 2014; Kadiyala & Lee, 2015; Sahani et al., 2013) Tanı yöntemlerinin değişen duyarlılıkları, özgüllükleri ve gözlemciler arasında fikir birliğinin olmaması ve çalışmalarda kullanılan çeşitli tanımlamalardaki farklılıklar tanı yöntemlerinin klinik kullanımı ile ilgili kılavuzların oluşturulmasını motive etmiştir. KPN tanı ve yönetimi konusunda ilk uluslararası görüş birliği 2006'da çok disiplinli bir uzmanlar paneli Sendai, Japonya'da toplandığında yayınlandı.(Tanaka et al., 2006) Bu kılavuz, Japonya Fukuoka'da toplanan bir başka uzmanlar paneli tarafından 2012'de revize edildi.(Goh et al., 2014) Buna ek olarak, Avrupa Konsensüs İlkeleri 2013 de yayınlandı.(Del Chiaro et al., 2013) Günümüzde hastalığın yönetimi bazı bulguların kılavuzluğunda yapılmaktadır.(Tablo 3) Buna göre kist boyutunun 3 cm den büyük olması, endişe edici bulgular (kalınlaşmış kist duvarı, 5-9 mm kalibreli ana pankreas kanalı, distal pankreatik atrofi ile birlikte ana pankreatik kanalda ani değişiklik, mural nodüller, lenfadenopati) ve yüksek risk belirtileri (pankreas başının kistik lezyonu ile tıkanma sarılığı, solid bileşen varlığı, ana pankreatik kanal çapının 10 mm den büyük olması) önemlidir.

Son zamanlarda Amerikan Gastroenteroloji Birliği (AGB) asemptomatik PKN'lerin yönetimi için kılavuzlar yayınladı.(Scheiman, Hwang, & Moayyedi, 2015; Vege et al., 2015) 2015 AGA yönergeleri, Sendai ve Fukuoka yönergelerine göre çok daha az agresif bir gözetim rejimi çağırısı yapmaktadır.

Önerilen cerrahi yöntemler gövde ve kuyruk yerleşimli PKN'lerde eğer mümkünse dalak koruyucu distal pankreatektomi, boyun yerleşimli küçük lezyonlarda segmental pankreatektomi, baş ve unsinat proçes yerleşimli lezyonlarda pankreatikoduodenektomidir. Benign görünümlü veya tümör çapının 5 cm'den küçük olduğu olgularda laparoskopik rezeksiyon güvenle yapılabilir. Yapılan laparoskopik pankreas rezeksiyonunun komplikasyon oranı deneyimli merkezlerde %15-20 dir.(Melotti et al., 2007; Takaori & Tanigawa, 2007) Dalak koruyucu distal pankreatektomi küçük boyutlu ve invazif kanser riskinin düşük olduğu hastalarda uzun dönemde enfeksiyon riski ve hematolojik komplikasyonları önlemek amacıyla yapılabilmektedir.(Lee et al., 2008; Maker et al., 2008) Cerrahi sınırda tümör rekürensının yüksek ve pankreas fistül oranının fazla olması nedeniyle enükleasyon önerilmemektedir.

Çoğu seride kistik neoplazi nedeniyle pankreas rezeksiyon yapılan hastalarda morbidite ve mortalite oranları çoğu seride düşük bildirilse de komplikasyon oranları %30-%40'lara kadar çıkmaktadır.("SSAT patient care guidelines. Cystic neoplasms of the pancreas," 2007)

Sonuç

Pankreas kistik neoplazi olguları klinik, radyolojik ve laboratuvar incelemeleri ışığında dikkatli değerlendirilmelidir. Malignite potansiyeli ve cerrahi riskler hasta bazında değerlendirilerek karar verilmelidir. Malignite potansiyeli olan olgularda cerrahi tedavi ön planda tutulmalıdır.

Tablo 1. Dünya Sağlık Örgütü Pankreas Kistik Neoplazi Sınıflaması

Seröz kistik tümör

Seröz kistadenom	
Seröz mikrokistik adenom	
Seröz oligokistik adenom	
Seröz kistadenokarsinom	
Müsinöz kistik neoplazi	
Müsinöz kistadenom	
Müsinöz kistik neoplazi-ılımlı displazi	
Müsinöz kistadenokarsinom	
Noninvazif	
İnvazif	
İntraduktal papiller müsinöz neoplazi	
İntraduktal papiller müsinöz adenom	
İntraduktal papiller müsinöz adenom-ılımlı displazi	
İntraduktal papiller müsinöz	
Noninvazif	
İnvazif	
Solid pseudopapiller neoplazi	
Solid pseudopapiller neoplazi	
Solid pseudopapiller karsinom	

Tablo 2. Pankreas Kistik Neoplazi Tipleri ve Özellikleri

	Seröz kistik tümör	Müsinöz neoplazm	Ana-duktus İPMN	İkincil dal- duktus İPMN	Solid pseudopapiller neoplazm
Başvuru yaşı	50-80	50-80	50-80	50-80	20-40
Cinsiyet	K>E	K (Hemen daima)	K=E	K=E	K>E
Klinik	Rastlantısal veya karın ağrısı veya kitle etkisi	Rastlantısal veya karın ağrısı veya malignensi ilişkili	Rastlantısal veya pankreatit veya pankreatik yetmezlik veya malignensi ilişkili	Rastlantısal veya pankreatit veya malignensi ilişkili	Rastlantısal veya karın ağrısı veya kitle etkisi
Görüntüleme bulguları*	Çoğunlukla mikrokistik/balpeteği görünümü	Uniloküler veya septalı kist +/- duvar	Dilate ana pankreatik duktus +/- parenkimal atrofi*	Dilate pankreatik duktus dalı	Solid ve kistik kitle +/- kalsifikasyonlar

		kalsifikasyonu *		veya dalları*	
CEA düzeyi	<5 - 20 ng/mL	>200 ng/mL	>200 ng/mL	>200 ng/mL	Yetersiz veri
Malign potansiyel	İhmal edilebilir	Orta	Yüksek	Düşük-orta	Orta-yüksek
Tedavi	Semptomati k ise rezeksiyon	Rezeksiyon	Rezeksiyon ve takip	Yakın gözlem veya rezeksiyon Rezeksiyo n sonrası takip	Rezeksiyon

*Solid komponent malignensiye düşündürür. İPMN: İntraduktal papiller musinöz neoplazm

Tablo 3. Pankreatik Kistik Neoplazmlerin Yönetiminde Sendai (2006), Fukuoka (2012) ve AGA (2015) Kılavuzlarının Kartşılaştırılması

	2006 Sendai kılavuzu	2012 Fukuoka kılavuzu	2015 AGA kılavuzu
Takip			
	Kist<1 cm : Her sene MRI	Kist<3 cm ve yüksek risk belirtileri(1)i veya endişe edici bulgu(4) yok: 3-6 ay arayla değişimi EUS ve MRG	<2 yüksek risk belirtisi(2) 1 yıl içerisinde MR tekrarı, sonrasında 5 yıla kadar her 2 yılda bir değerlendirme sonrasında takibi sonlandır
	Kist 1-2 cm ve yüksek risk belirtileri(3) yok: 6-12 aylık aralarla takip	Kist 2-3 cm ve yüksek risk belirtileri(1) veya endişe edici bulgu(4) yok: 3-6 içerisinde EUS takip, sonrasında süreyi aç ve MRG la değişimli kullan	2 veya daha fazla yüksek risk belirtisi(2):EUS-İİA, eğer negatif ise 1 yıl içerisinde MRG tekrarı, sonrasında 5 yıla kadar her 2 yılda bir, sonrasında takibi sonlandır
	Kist 2-3 cm ve yüksek risk belirtileri(3) yok: 3-6 aylık aralarla takip	Kist 1-2 cm ve yüksek risk belirtileri(1) veya endişe edici bulgu(4) yok:2yıliçin her yıl BT/MRG, sonrasında değişiklik yoksa süre açılabilir	Hasta artık cerrahi adayı değilse takibi bırak

		Kist<1 cm 2-3 yıl içerisinde BT/MRI	
Cerrahi			
	Kist<3 cm	Herhangi bir yüksek risk belirtisi(1)	
	Kist 1-3 cm ve yüksek risk belirtilerinden(3) herhangi birisi	EUS ile endişe edici bulgular(3)	EUS-İİA ile teyitli en az 2 yüksek risk belirtisi(2) veya ilişkili sitoloji
		Kist< 3 cm genç/görünüşü iyi hasta	
		Kist 2-3 cm genç/görünüşü iyi hasta	
Ana kanal İPMN			
	Cerrahi	Cerrahi	Değerlendirilmemiştir

AGA, Amerikan Gastroenteroloji Birliği; BT, bilgisayarlı tomografi; EUS-İİA, endoskopik ultrasonografi ile ince iğne aspirasyon; HGD, yüksek dereceli displazi; İPMN, intraduktal papiller musinöz neoplazi; MRG, manyetik rezonans görüntüleme

1 Yüksek risk belirtiler (Fukuoka 2012): tıkanma sarılığı, solid bileşen, genişlemiş ana pankreatik kanal ≥ 10 mm

2 Yüksek risk belirtiler (AGA 2015): kist ≥ 3 cm, solid bileşen, genişlemiş ana pankreatik kanal

3 Yüksek risk belirtiler (Sendai 2006): mural nodüller, genişlemiş ana pankreatik kanal, pozitif sitoloji

4 Endişelendirici özellikler (Fukuoka 2012): pankreatit, kist ≥ 3 cm, kalınlaşmış kist duvarı, ana pankreatik kanal 5–9mm, kontrast tutmayan mural nodül, distal pankreatik atrofi ile birlikte pankreatik kanal çapında ani değişiklik

KAYNAKÇA

- Brugge, W. R. (2004). Evaluation of pancreatic cystic lesions with EUS. *Gastrointest Endosc*, 59(6), 698-707. doi:10.1016/s0016-5107(04)00175-0
- Brugge, W. R. (2015). Diagnosis and management of cystic lesions of the pancreas. *J Gastrointest Oncol*, 6(4), 375-388. doi:10.3978/j.issn.2078-6891.2015.057
- Brugge, W. R., Lauwers, G. Y., Sahani, D., Fernandez-del Castillo, C., & Warshaw, A. L. (2004). Cystic neoplasms of the pancreas. *N Engl J Med*, 351(12), 1218-1226. doi:10.1056/NEJMr031623
- Brugge, W. R., Lewandrowski, K., Lee-Lewandrowski, E., Centeno, B. A., Szydlo, T., Regan, S., . . . Warshaw, A. L. (2004). Diagnosis of pancreatic cystic neoplasms: a report of the cooperative pancreatic cyst study. *Gastroenterology*, 126(5), 1330-1336. doi:10.1053/j.gastro.2004.02.013
- Burk, K. S., Knipp, D., & Sahani, D. V. (2018). Cystic Pancreatic Tumors. *Magn Reson Imaging Clin N Am*, 26(3), 405-420. doi:10.1016/j.mric.2018.03.006
- Chaudhari, V. A., Pradeep, R., Ramesh, H., Bhandare, M. S., Dhar, P., Pal, S., . . . Shrikhande, S. V. (2019). Surgery for cystic tumors of pancreas: Report of high-volume, multicenter Indian experience over a decade. *Surgery*, 166(6), 1011-1016. doi:10.1016/j.surg.2019.07.013
- Compagno, J., & Oertel, J. E. (1978). Microcystic adenomas of the pancreas (glycogen-rich cystadenomas): a clinicopathologic study of 34 cases. *Am J Clin Pathol*, 69(3), 289-298. doi:10.1093/ajcp/69.1.289
- D'Angelica, M., Brennan, M. F., Suriawinata, A. A., Klimstra, D., & Conlon, K. C. (2004). Intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas: an analysis of clinicopathologic features and outcome. *Ann Surg*, 239(3), 400-408. doi:10.1097/01.sla.0000114132.47816.dd
- de Jong, K., Nio, C. Y., Hermans, J. J., Dijkgraaf, M. G., Gouma, D. J., van Eijck, C. H., . . . Bruno, M. J. (2010). High prevalence of pancreatic cysts detected by screening magnetic resonance imaging examinations. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 8(9), 806-811. doi:10.1016/j.cgh.2010.05.017
- de Jong, K., Nio, C. Y., Mearadji, B., Phoa, S. S., Engelbrecht, M. R., Dijkgraaf, M. G., . . . Fockens, P. (2012). Disappointing interobserver agreement among radiologists for a classifying diagnosis of pancreatic cysts using magnetic resonance imaging. *Pancreas*, 41(2), 278-282. doi:10.1097/MPA.0b013e31822899b6
- Del Chiaro, M., Verbeke, C., Salvia, R., Klöppel, G., Werner, J., McKay, C., . . . Segersvärd, R. (2013). European experts consensus statement on cystic tumours of the pancreas. *Dig Liver Dis*, 45(9), 703-711. doi:10.1016/j.dld.2013.01.010
- Do, R. K., Katz, S. S., Gollub, M. J., Li, J., LaFemina, J., Zabor, E. C., . . . Allen, P. J. (2014). Interobserver agreement for detection of malignant features of intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas on MDCT. *AJR Am J Roentgenol*, 203(5), 973-979. doi:10.2214/ajr.13.11490
- Federle, M. P., & McGrath, K. M. (2007). Cystic neoplasms of the pancreas. *Gastroenterol Clin North Am*, 36(2), 365-376, ix. doi:10.1016/j.gtc.2007.03.014

- Goh, B. K., Tan, D. M., Thng, C. H., Lee, S. Y., Low, A. S., Chan, C. Y., . . . Ooi, L. L. (2014). Are the Sendai and Fukuoka consensus guidelines for cystic mucinous neoplasms of the pancreas useful in the initial triage of all suspected pancreatic cystic neoplasms? A single-institution experience with 317 surgically-treated patients. *Ann Surg Oncol*, 21(6), 1919-1926. doi:10.1245/s10434-014-3501-4
- Gouhiri, M., Soyer, P., Barbagelatta, M., & Rymer, R. (1999). Macrocystic serous cystadenoma of the pancreas: CT and endosonographic features. *Abdom Imaging*, 24(1), 72-74. doi:10.1007/s002619900444
- Hamilton, S. R., & Aaltonen, L. A. (2000). *Pathology and genetics of tumours of the digestive system* (Vol. 2): IARC press Lyon.
- Hernandez, L. V., Mishra, G., Forsmark, C., Draganov, P. V., Petersen, J. M., Hochwald, S. N., . . . Bhutani, M. S. (2002). Role of endoscopic ultrasound (EUS) and EUS-guided fine needle aspiration in the diagnosis and treatment of cystic lesions of the pancreas. *Pancreas*, 25(3), 222-228. doi:10.1097/00006676-200210000-00002
- Kadiyala, V., & Lee, L. S. (2015). Endosonography in the diagnosis and management of pancreatic cysts. *World J Gastrointest Endosc*, 7(3), 213-223. doi:10.4253/wjge.v7.i3.213
- Khalid, A., & Brugge, W. (2007). ACG practice guidelines for the diagnosis and management of neoplastic pancreatic cysts. *Am J Gastroenterol*, 102(10), 2339-2349. doi:10.1111/j.1572-0241.2007.01516.x
- Kimura, W., Nagai, H., Kuroda, A., Muto, T., & Esaki, Y. (1995). Analysis of small cystic lesions of the pancreas. *Int J Pancreatol*, 18(3), 197-206. doi:10.1007/bf02784942
- Klöppel, G. (1996). *Histological typing of tumours of the exocrine pancreas*: Springer Science & Business Media.
- Klöppel, G. (1996). World health organization international histological classification of tumours. *Histological typing of tumours of the exocrine pancreas*.
- Klöppel, G., Basturk, O., Schlitter, A. M., Konukiewicz, B., & Esposito, I. (2014). Intraductal neoplasms of the pancreas. *Semin Diagn Pathol*, 31(6), 452-466. doi:10.1053/j.semdp.2014.08.005
- Laffan, T. A., Horton, K. M., Klein, A. P., Berlanstein, B., Siegelman, S. S., Kawamoto, S., . . . Hruban, R. H. (2008). Prevalence of unsuspected pancreatic cysts on MDCT. *AJR Am J Roentgenol*, 191(3), 802-807. doi:10.2214/ajr.07.3340
- Lee, S. Y., Goh, B. K., Tan, Y. M., Chung, Y. F., Cheow, P. C., Chow, P. K., . . . Ooi, L. L. (2008). Spleen-preserving distal pancreatectomy. *Singapore Med J*, 49(11), 883-885.
- Lewandrowski, K., Warshaw, A., & Compton, C. (1992). Macrocystic serous cystadenoma of the pancreas: a morphologic variant differing from microcystic adenoma. *Hum Pathol*, 23(8), 871-875. doi:10.1016/0046-8177(92)90397-l
- Lundstedt, C., & Dawiskiba, S. (2000). Serous and mucinous cystadenoma/cystadenocarcinoma of the pancreas. *Abdom Imaging*, 25(2), 201-206. doi:10.1007/s002619910046
- Maker, A. V., Lee, L. S., Raut, C. P., Clancy, T. E., & Swanson, R. S. (2008). Cytology from pancreatic cysts has marginal utility in surgical decision-making. *Ann Surg Oncol*, 15(11), 3187-3192. doi:10.1245/s10434-008-0110-0

Master, S. S., & Savides, T. J. (2003). Diagnosis of solid-pseudopapillary neoplasm of the pancreas by EUS-guided FNA. *Gastrointest Endosc*, 57(7), 965-968. doi:10.1016/s0016-5107(03)70055-8

Melotti, G., Butturini, G., Piccoli, M., Casetti, L., Bassi, C., Mullineris, B., . . . Pederzoli, P. (2007). Laparoscopic distal pancreatectomy: results on a consecutive series of 58 patients. *Ann Surg*, 246(1), 77-82. doi:10.1097/01.sla.0000258607.17194.2b

Mergener, K., Detweiler, S. E., & Traverso, L. W. (2003). Solid pseudopapillary tumor of the pancreas: diagnosis by EUS-guided fine-needle aspiration. *Endoscopy*, 35(12), 1083-1084. doi:10.1055/s-2003-44589

Oh, H. C., Kim, M. H., Hwang, C. Y., Lee, T. Y., Lee, S. S., Seo, D. W., & Lee, S. K. (2008). Cystic lesions of the pancreas: challenging issues in clinical practice. *Am J Gastroenterol*, 103(1), 229-239; quiz 228, 240. doi:10.1111/j.1572-0241.2007.01558.x

Othman, M. O., & Buscaglia, J. M. (2016). Get Ready to Meet the Growing Demand From Patients With Pancreatic Cysts. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 14(4), 594-596. doi:10.1016/j.cgh.2015.12.023

Pyke, C. M., van Heerden, J. A., Colby, T. V., Sarr, M. G., & Weaver, A. L. (1992). The spectrum of serous cystadenoma of the pancreas. Clinical, pathologic, and surgical aspects. *Ann Surg*, 215(2), 132-139. doi:10.1097/00000658-199202000-00007

Reddy, R. P., Smyrk, T. C., Zapiach, M., Levy, M. J., Pearson, R. K., Clain, J. E., . . . Chari, S. T. (2004). Pancreatic mucinous cystic neoplasm defined by ovarian stroma: demographics, clinical features, and prevalence of cancer. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2(11), 1026-1031. doi:10.1016/s1542-3565(04)00450-1

Sahani, D. V., Kadavigere, R., Saokar, A., Fernandez-del Castillo, C., Brugge, W. R., & Hahn, P. F. (2005). Cystic pancreatic lesions: a simple imaging-based classification system for guiding management. *Radiographics*, 25(6), 1471-1484. doi:10.1148/rg.256045161

Sahani, D. V., Kambadakone, A., Macari, M., Takahashi, N., Chari, S., & Fernandez-del Castillo, C. (2013). Diagnosis and management of cystic pancreatic lesions. *AJR Am J Roentgenol*, 200(2), 343-354. doi:10.2214/ajr.12.8862

Sarr, M. G., Carpenter, H. A., Prabhakar, L. P., Orchard, T. F., Hughes, S., van Heerden, J. A., & DiMagno, E. P. (2000). Clinical and pathologic correlation of 84 mucinous cystic neoplasms of the pancreas: can one reliably differentiate benign from malignant (or premalignant) neoplasms? *Ann Surg*, 231(2), 205-212. doi:10.1097/00000658-200002000-00009

Scheiman, J. M., Hwang, J. H., & Moayyedi, P. (2015). American gastroenterological association technical review on the diagnosis and management of asymptomatic neoplastic pancreatic cysts. *Gastroenterology*, 148(4), 824-848.e822. doi:10.1053/j.gastro.2015.01.014

Sedlack, R., Affi, A., Vazquez-Sequeiros, E., Norton, I. D., Clain, J. E., & Wiersema, M. J. (2002). Utility of EUS in the evaluation of cystic pancreatic lesions. *Gastrointest Endosc*, 56(4), 543-547. doi:10.1067/mge.2002.128106

Shyr, Y. M., Su, C. H., Tsay, S. H., & Lui, W. Y. (1996). Mucin-producing neoplasms of the pancreas. Intraductal papillary and mucinous cystic neoplasms. *Ann Surg*, 223(2), 141-146. doi:10.1097/00000658-199602000-00005

Sohn, T. A., Yeo, C. J., Cameron, J. L., Hruban, R. H., Fukushima, N., Campbell, K. A., & Lillemoe, K. D. (2004). Intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas: an

updated experience. *Ann Surg*, 239(6), 788-797; discussion 797-789. doi:10.1097/01.sla.0000128306.90650.aa

Solcia, E. (1997). Tumors of the exocrine pancreas. *Atlas of tumor pathology: tumors of the pancreas*.

Spinelli, K. S., Fromwiller, T. E., Daniel, R. A., Kiely, J. M., Nakeeb, A., Komorowski, R. A., . . . Pitt, H. A. (2004). Cystic pancreatic neoplasms: observe or operate. *Ann Surg*, 239(5), 651-657; discussion 657-659. doi:10.1097/01.sla.0000124299.57430.ce

SSAT patient care guidelines. Cystic neoplasms of the pancreas. (2007). *J Gastrointest Surg*, 11(9), 1225-1227. doi:10.1007/s11605-007-0204-1

Takaori, K., & Tanigawa, N. (2007). Laparoscopic pancreatic resection: the past, present, and future. *Surg Today*, 37(7), 535-545. doi:10.1007/s00595-007-3472-1

Tanaka, M., Chari, S., Adsay, V., Fernandez-del Castillo, C., Falconi, M., Shimizu, M., . . . Matsuno, S. (2006). International consensus guidelines for management of intraductal papillary mucinous neoplasms and mucinous cystic neoplasms of the pancreas. *Pancreatology*, 6(1-2), 17-32. doi:10.1159/000090023

Valsangkar, N. P., Morales-Oyarvide, V., Thayer, S. P., Ferrone, C. R., Wargo, J. A., Warshaw, A. L., & Fernández-del Castillo, C. (2012). 851 resected cystic tumors of the pancreas: a 33-year experience at the Massachusetts General Hospital. *Surgery*, 152(3 Suppl 1), S4-12. doi:10.1016/j.surg.2012.05.033

Vege, S. S., Ziring, B., Jain, R., & Moayyedi, P. (2015). American gastroenterological association institute guideline on the diagnosis and management of asymptomatic neoplastic pancreatic cysts. *Gastroenterology*, 148(4), 819-822; quiz 812-813. doi:10.1053/j.gastro.2015.01.015

Wu, J., Jiao, Y., Dal Molin, M., Maitra, A., de Wilde, R. F., Wood, L. D., . . . Vogelstein, B. (2011). Whole-exome sequencing of neoplastic cysts of the pancreas reveals recurrent mutations in components of ubiquitin-dependent pathways. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 108(52), 21188-21193. doi:10.1073/pnas.1118046108

Yamao, K., Nakamura, T., Suzuki, T., Sawaki, A., Hara, K., Kato, T., . . . Shimizu, Y. (2003). Endoscopic diagnosis and staging of mucinous cystic neoplasms and intraductal papillary-mucinous tumors. *J Hepatobiliary Pancreat Surg*, 10(2), 142-146. doi:10.1007/s00534-002-0802-y

Zamboni, G., Scarpa, A., Bogina, G., Iacono, C., Bassi, C., Talamini, G., . . . Klöppel, G. (1999). Mucinous cystic tumors of the pancreas: clinicopathological features, prognosis, and relationship to other mucinous cystic tumors. *Am J Surg Pathol*, 23(4), 410-422. doi:10.1097/00000478-199904000-00005

Overin Kistik Kitleleri

Pınar Özdemir AKDUR

Giriş

Pelvik lezyonların köken aldıkları kaynak organın ayırtedilmesindeki güçlük ve pelvik lezyonların görüntüleme özelliklerindeki örtüşme pelvik kitleleri değerlendirmede tanısal bir zorluk oluşturur. Pelvik tümörler çoğunlukla gastrointestinal veya genitoüriner organlardan kaynaklansa da bağ dokular, sinirler ve lenfovasküler yapılardan da köken alabilirler. Lezyon değerlendirme süreci genellikle klinik değerlendirme ile başlar ve ardından kitlenin boyutunu ve yerini komşu pelvik yapılarla ilişkisini değerlendirmek ve ayırıcı olasılıkları için görüntüleme şeklinde devam eder. Optimal lezyon yönetim için doğru tanı şart olduğundan, görüntüleme doğru tanıyı önermek veya ayırıcı olasılıkları daraltmak ve tümörleri taklitlerinden ayırt etmek için bir yol haritası çizer. Bazı kitleler biyopsi ve/veya ön cerrahi rezeksiyon ile tanının histolojik olarak doğrulanmasını gerektirebilir.

Over Kitlelerine Yaklaşım

Bir adneksiyal kitle mevcutsa ve over kaynaklı olduğundan şüpheleniliyorsa yapılacak ilk şey overleri ayırtetmeye çalışmaktır. Bu konuda overyan velerin takibi bir yol haritası oluşturur. Eğer ovaryen venler lezyona gidiyorsa ve overler ayrı olarak tanımlanamıyorsa, büyük olasılıkla bir over lezyonu ile karşı karşıyayız demektir. Over kitlelerinin karakterizasyonu için, özellikle kistik lezyonları kompleks kistik-solid ve solid lezyonlardan ayırt etmek için ultrason genellikle ilk tercih edilen yöntemdir. Kompleks lezyonlar için, ultrason ile yapılan ilk değerlendirmeyi genellikle MRG ile yapılan ileri değerlendirme takip eder. BT ise kanıtlanmış malign lezyonların N ve M evrelemesinde faydalıdır. MRG ile bile neoplastik alt tipin kesin tanısını koymak çoğu zaman mümkün değildir.

Primer over tümörleri köken aldıkları hücreye göre epitelyal, germ hücreli ve seks kord-stromal tümörler olarak ayrılır. Epitelyal over tümörleri primer over kanserlerinin %90'ını oluşturur, en sık menopoz sonrası kadınlarda görülür ve genellikle ileri evre hastalık olarak ortaya çıkar. Buna karşılık, germ hücreli tümörler ve epitelyal borderline tümörler premenopozal kadınlarda daha siktir. Over kistik neoplazmları da benign veya malign olabilir ve de epitelyal, stromal veya germ hücre bileşenlerinden birinden kaynaklanabilir (Tablo 1).

Başlıca Kistik Lezyonlar

A-Basit Kistler

Basit bir over kisti ultrason değerlendirmesinde ince duvarlı, uniloküler ve posterior akustik güçlenmesi olan anekoik lezyonlar şeklinde görünürler. Solid ve vaskülarizasyon gösteren komponentleri veya vaskülarize septasyonları yoktur. Basit kistlerin çoğu fonksiyonel kistlerdir, genellikle de foliküler kistlerdir.

1) Fonksiyonel kist

En yaygın kistik over lezyonları fonksiyonel over kistleridir. Fonksiyonel kistler aslında büyümüş veya kanamış, ancak benign Graafian foliküller veya korpora lutealardır. Başlıca 2 türü vardır: Foliküler kistler ve korpus luteum kistleri.

a)Foliküler kist

Baskın bir Graafian folikül bazen ovule olmaz ve involüsyona uğramaz. Regrese olmayan folikül büyümeye devam eder ve çapı 3 cm'den daha büyük olduğunda artık foliküler kist olarak adlandırılır. Foliküler kistler genellikle 3-8 cm'dir, ancak çok daha da büyük olabilirler. Ultrasonda foliküler kistler ince duvara sahip basit, uniloküler, anekoik kistler olarak görülür. Foliküler kistler genellikle takip sonrası spontan kaybolurlar.

b) Korpus luteum kisti

Korpus luteum da regresyona gitmeyerek sonuçta korpus luteum kisti oluşturabilir. Kist Doppler analizinde duvar vaskülaritesi olan küçük bir kompleks over kisti şeklinde görüntü verir. Karakteristik dairesel Doppler görünümü 'ateş halkası' olarak adlandırılır.

B)Hemorajik Kist

Bir Graafian folikül veya foliküler kist kanadığında, kompleks bir hemorajik over kisti oluşur. Hemorajik over kistlerinde kistik kitle, renkli Doppler'de akımı olmayan ve tipik olarak kan pıhtısı ile uyumlu solid görünümlü bir alan içerebilir. Premenopozal ve erken postmenopozal dönemdeki kadınlarda > 5 cm hemorajik kistlerde kısa süreli takip önerilir. Ancak erken menopozdaki daha büyük hemorajik kistler ve geç menopozdaki herhangi bir hemorajik kist muhtemelen neoplastik olarak düşünülmeli ve MRG veya cerrahi değerlendirme düşünülmelidir.

C) Diğer iyi huylu kistik ve kist benzeri lezyonlar

1) Endometrioma

Endometriozis veya endometrioma, overlerde endometriyal doku büyümesi sonucu gelişen oluşan bir kist türü olup menstrüasyonla ilişkili kronik pelvik ağrıya neden olabilir. Endometriozisli hastaların yaklaşık %75'inde over tutulur. Ultrasonda endometrioma değişken görüntü sergileyebilmekle birlikte hastaların yaklaşık %95'inde yaygın düşük seviye ekoları olan klasik homojen, hipoekoik bir kist görürüz. Nadiren de olsa anekoiktir ve fonksiyonel bir over kisti görüntüsü verebilir. Ancak endometriomanın multiloküler de olabileceği ve ince veya hatta kalın septasyonlara sahip olabileceği unutulmamalıdır. MR'da ise T1 ağırlıklı sekanslarda tipik olarak lezyonlar hiperintens görünürken, akut kanama bazen hipointens görünür. Yüksek T1 sinyaline sahip endometriomalar karakteristik olarak T1 yağ baskılı sekanslarda sinyal kaybı göstermez, bu da matür kistik teratomdan ayırt edilmesi için önemlidir. T2'de ise deoksihemoglobin ve methemoglobin varlığı (gölgeleme işareti) nedeniyle tipik olarak hipointens olup endometriomayı düşündürmektedir. T2 karanlık nokta işareti kronik hemoraji için spesifiktir ve endometriomaların teşhisinde yardımcıdır (Resim 1).

2) Polikistik over sendromu

Polikistik Over Sendromu (PCOS), Stein-Leventhal sendromu olarak da bilinir. Tanıyı 10 veya daha fazla periferik dizilimli karakteristik 'inci dizisi' görünümü oluşturan basit kistleri görerek koyarız. Overler tipik olarak büyümüştür, ancak hastaların %30'unda over normal boyutlarda izlenir. Bu hastalarda genellikle adet döngüsü düzensizlikleri ve hirsutizm, obezite, kısırlık, akne, erkek tipi saç dökülmesi gibi tipik klinik belirtiler vardır ve bu hastalar biyokimyasal olarak artmış androjen seviyeleri gösterirler.

3)Hiperstimülasyon sendromu -Teka lutein kistleri

Hiperstimülasyon sendromu nispeten nadir görülen bir durumdur. HCG tarafından hormonal aşırı uyarılmadan kaynaklanır ve bu nedenle genellikle bilateralidir. Hormonal aşırı uyarılma gestasyonel trofoblastik hastalık, PCOS veya hormonal tedavi alan hastalarda ve gebelik seyrinde ortaya çıkabilir. Görüntülemeye, over parankimini ortadan kaldıran multiloküle kist olup hastalarda genellikle bilateral büyük overler izlenir. Ovaryan hiperstimülasyon sendromu tanısında klinik öykü ayırıcı tanıda çok önemlidir.

4) Tubo-ovaryan apse\ PID

Tubo-ovaryan apse genellikle vajina veya serviksten fallop tüplerine ulaşan enfeksiyonun bir komplikasyonu olarak ortaya çıkar. Görüntülemeye bol akıntılı, kalın duvarlı kompleks kistik bir over lezyonu şeklinde görülür. Kalınlaşmış bir endometriyum veya hidrosalpinx varlığı bizi PID tanısına yaklaştırır.

Benign Kistik Neoplaziler:

1) Matür kistik teratom

Dermoid kist olarak da adlandırılan matür kistik teratomlar tipik olarak fertil çağıdaki genç kadınlarda görülen benign kistik tümörlerdir. Görüntülemeye yaklaşık %90'ı unilokülerdir ancak multiloküler olabilirler ve yaklaşık %15 vakada bilateralirler. Kist içeriğini oluşturan kist duvarındaki sebace bezler tarafından üretilen yağ, tanı koydurucu olup ayrıca kistlerin yaklaşık 60'ında kalsifikasyon görülebilir. Karakteristik ultrason görünümü ise Rokitansky nodülü veya dermoid tıkaç olarak adlandırılan hiperekoik solid mural nodül içeren kistik bir kitle görünümüdür (Resim 2).

2) Kistadenomlar

Kistadenomlar da sık görülen benign over tümörleridir. Seröz veya müsinöz olabilirler.

a)Seröz kistadenom

Overin yüzey mezotel hücrelerinden türeyen en yaygın epitelyal tümördür. Serozal tümörlerin %70'i benign (seröz kistadenom), %10'u düşük malign potansiyele sahip tip iken, %20'si maligndir (seröz kistadenokarsinom). Seröz kistadenom, benign seröz tümörün yaygın bir formudur. Benign over epitelyal tümörlerinin üçte ikisi benign seröz tümörlerdir ve seröz tümörlerin çoğunluğu benignidir. Genellikle 20 - 60 yaş arası kadınlarda sıktır. Seröz kistadenomların boyutu 30 cm'ye kadar çıkabilir, ancak ortalama 5-8 cm'dir. Olguların %12-23'ünde bilateral seröz kistadenom bulunur. Mikroskopik olarak, seröz kistadenomun epitelyal astarı tubal silyalı hücrelere benzeyen. Ultrasonda seröz bir kistadenom çoğunlukla uniloküler ve anekoiktir ve basit bir kist gibi görünebilir. Ya da ince septasyonlara ve bazen papiller çıkıntılara sahip olabilirler, uniloküler olma eğilimindedirler ancak seröz kistadenomun bazen multiloküler kistik bir kitle olarak görülebileceği de akılda tutulmalıdır. MRG'de tipik olarak ince düz duvarlı uniloküler kistik bir kitle olarak görülür. Kist, T2 ağırlıklı görüntülemeye belirgin hiperintens ve T1 ağırlıklı görüntülemeye hipointens olarak görülür. Bununla birlikte, kistin içeriği hematolojik veya proteinden zengin bileşenler nedeniyle su ile aynı MRG yoğunluğuna sahip olmayabilir (Resim 3).

b) Müsinöz kistadenom

Primer ovaryan müsinöz tümörlerin üç malignite derecesi vardır: benign, borderline malign ve malign. Bu nedenle, primer over müsinöz tümörlerinin bir adenom-borderline-karsinom dizisi sergilediği düşünülmektedir. Primer over müsinöz tümörleri tipik olarak düzgün bir dış yüzeye ve müsinöz içeriğe sahip büyük tek taraflı multiloküle lezyonlar olarak gözlenir. MRG bulguları bu makroskopik özellikleri yansıtır. Her bir lokül birçok septa ile ayrılmıştır ve loküllerin sinyal yoğunluğu değişkenlik gösterir; bu bulgular 'vitray görünümü' olarak adlandırılan görünümü oluşturur. Papiller çıkıntıların bulunması, olası bir sınırdan malignite veya kistadenokarsinom şüphesi uyandırmalıdır (Resim 4).

3) Kistadenofibrom

Over kistadenofibromları, fibröz stromanın neoplazmin baskın bir bileşeni olarak kaldığı nispeten nadir görülen benign epitelyal over tümörüdür. Bir grup olarak, tüm benign over tümörlerinin yaklaşık %1.7'sini temsil ederler. Neredeyse tüm kistadenofibromlar ultrasonda ağırlıklı olarak kistik ve vakaların yaklaşık %30'unda septasyonlar görülür. Papiller çıkıntılar veya solid nodüller vakaların %50'sinde vardır %50'sinden biraz azında tipik bir periferik vaskülarizasyon paterni ile mevcut olabilir. MR'da T1 kontrastlı görüntülerde septalar orta derecede kontrastlanma gösterebilirler ve T2'de stromal bileşenler nedeniyle fibröz septa genellikle düşük sinyale sahipken kistik bileşenler yüksek sinyale sahiptir bu görünüm tipik olarak "siyah sünger" bir görünüm olarak adlandırılır.

4)Sklerozan ovaryen tümör

Overin sklerozan stromal tümörü nadir görülen bir over neoplazmidir. Yumurtalık seks kordonu / stromal tümörünün bir alt tipi olarak kabul edilir ve yumurtalık tümörlerinin fibromatekoma grubuna dahildir. Çoğunlukla genç kadınlarda görülür ve görülme sıklığı yaşamın 2. ila 3. dekatlarında zirve yapar. Ultrasonda multiloküler kistik bileşenlere ve düzensiz kalınlaşmış septa ve tümör duvarlarına sahip tümör görünümü veya birkaç küçük kistik bileşen içeren solid bir tümör şeklinde izlenir.

Malign Kistik Neoplaziler:

1. Seröz over kistadenokarsinomu

Over seröz kistadenokarsinomu, over epitelyal tümörünün en yaygın türü olan over seröz tümörünün malign formudur. Malign over tümörlerinin en sık görülen tümörü olup tüm malign epitelyal over tümörlerinin %50-80'inden fazlasını oluşturur. Seröz over kistadenokarsinomları, seröz tümörlerin ise yaklaşık %25'ini oluşturur. İnsidansı yaşamın 6 ila 7. dekatlarında pik yapar. Ultrasonda mikst kistik/ solid lezyon şeklinde olup seröz kistadenomdan daha heterojen içeriğe sahiptir; papiller çıkıntılar, kalın septasyonlar ve/veya solid bileşenler sıktır. Peritoneal yayılımı ait implant alanları ve/ya eşlik eden asit izlenebilir. BT, peritoneal nodülerite, asit veya intratorasik lezyonlar gibi metastatik hastalığı değerlendirmek üzere preoperatif değerlendirmede özellikle yararlıdır. MR, over maligniteleri için ayrıntılı görüntüleme değerlendirmesini sağlar ve hem preop değerlendirmede hem de tedavi sonrası takipte baz görüntüler elde olmasını sağlar. MR'da intralezyonel kanama olmadıkça kistik kısımlar T1 'de hipointens solid komponentler izointens olarak izlenir. T2 ağırlıklı görüntülerde kistik komponentler hiperintens, solid komponentler izointens olarak izlenir. T1 kontrastlı serilerde ise solid komponentler kontrastlanırlar (Resim 5).

2. Müsinöz over kistadenokarsinomu

Overin müsinöz kistadenokarsinomu nadir görülen malign tümördür. Bu tip, tüm over müsinöz tümörlerinin %5-10'unu oluşturur. Bir tür overin epitelyal tümörüdür. Müsinöz tümörler tipik olarak çok sayıda düz, ince duvarlı kist içeren multiloküler yapıdadır. Kistlerin içinde mukoid materyal bulunur ve bazen buna hemorajik veya hücrel debris eşlik edebilir. Görüntüleme özellikleri müsinöz içeriğin oranına bağlı değişir. Oransal olarak daha fazla solid/nodüler, yağsız, fibröz olmayan doku görmek malignite lehinedir. Kalın septalar ve solid nodüller genellikle postkontrastlı serilerde kontrastlanırlar. Müsinöz over karsinomunun bilateral olma olasılığı seröz karsinomdan daha düşüktür ve bilateral lezyonlar evre I vakaların %5-10'unda görülür. Genellikle 6 cm'den büyük kitleler şeklinde ortaya çıkarlar. Ultrasonda over müsinöz kistadenomuna benzer özellikler taşır ancak mural kalınlaşma, solid komponentler ve daha agresif özellikler vardır. BT'de mukoid materyalin yüksek protein içeriği nedeniyle bazı loküllerde hiperdens içerik izlenebilir. MR'da T1 ağırlıklı görüntülerde müsinin sinyal yoğunluğu müsin konsantrasyonunun derecesine bağlı olarak değişir

T1 ağırlıklı görüntülerde, daha az yoğun müsin içeren loküller, daha yoğun müsin içeren loküllere göre daha düşük sinyal yoğunluğuna sahiptir. T2 ağırlıklı görüntülerde ise T1'e karşılık gelen sinyal yoğunlukları ters çevrilir, böylece az yoğun müsin içeren loküller yüksek sinyal yoğunluğuna sahip olur ve daha yoğun müsin içeren loküller hafif hipointens görünür (Resim 6).

3. Endometrioid over karsinomu

Overin endometrioid karsinomları epitelyal over tümörlerinin bir alt tipidir. Büyük çoğunluğu malign ve invazivdir. Görüntülemeye genellikle kompleks, spesifik olmayan solid-kistik kitleler olarak şeklinde izlenirler ve bu tümör tipi endometriozis ile ilişkilidir. Endometrioid karsinomlar tüm over karsinomlarının %8-15'ini oluşturur. İkinci en yaygın malign over neoplazmı olarak kabul edilirler. Vakaların %25-40'ında iki taraflı tutulum görülebilir. Görüntüleme bulguları genellikle spesifik değildir ve solid bileşenleri olan büyük, kompleks bir kistik kitleyi içerir. T2 ağırlıklı serilerde tümör duvarı nispeten düşük sinyal yoğunluğunda izlenirken bazen gölgeleme işareti görülebilir. T1 kontrastlı serilerde ise hafif kontrastlanma izlenebilir. Ayrıca görüntüleme bulgularına zaman zaman endometriyal kalınlaşma, endometriozis odağı veya kontralateral bir kitle eşlik edebilir (Resim 7).

4. Brenner tümörü

Brenner tümörleri, overin nadir görülen epitelyal tümörüdür. Ürotelyum ile histolojik benzerliği nedeniyle başlangıçta transizyonel hücreli tümör olarak bilinmekteydi. Brenner tümörleri overin epitelyal neoplazmlarının yaklaşık %3'ünü oluşturur. Genellikle yaşamlarının 5. ve 7. yılları arasındaki kadınlarda rastlantısal olarak bulunur. Brenner tümörlerinin çoğu benigndir. Çoğunlukla solid bir kitle solid kitle şeklinde görünürken bazen solid komponenti olan multiloküler kistik bir kitle olarak ortaya çıkar.

Tümörler genellikle 2 cm'den küçüktür. Nadiren görülen büyük tümörlerde (>10 cm) bile, genellikle lokal invazyon, lenfadenopati, asit veya metastaz (yoktur, bu da diğer malign over neoplazmlarından ayırt edilmesine yardımcı olur. Ultrasonda Brenner tümörleri diğer solid over neoplazmlarına, özellikle fibromlara-komalara benzer ve pedinküllü leiomyomlarla da karışabilir. Çoğunlukla hipoeoik solid kitleler şeklinde görünür. Ultrasonografide Brenner tümörlerinin %50'sinde kalsifikasyon saptanır. BT'de ise Brenner tümörlerinin yaklaşık %85'inde kalsifikasyon bildirilmiştir. Kontrastlı görüntülerde solid kompeneti kontrast sonrası hafif ila orta derecede kontrastlanma gösterebilir. Ağırlıklı olarak fibröz içeriğinden dolayı, T2 ağırlıklı sekanslarda hipointens görünürler.

5. İmmatür teratom

İmmatür over teratomları nadir görülen over germ hücre tümörleridir. Matür over teratomlarından hem histolojik olarak maturasyona uğramamış doku varlığı hem de klinik olarak daha malign davranışları ile ayrılırlar. İmmatür over teratomlarına matür over teratomlarından çok daha az rastlanır ve immatür teratomlar over teratomlarının %1'inden daha azını oluştururlar. İmmatür teratomlar, matür tipe kıyasla daha genç bir yaş grubunu etkilerler ve en sık yaşamın ilk yirmi yılında ortaya çıkarlar, bu yaş grubunda malign over tümörlerinin %10-20'sini oluştururlar (Resim 8).

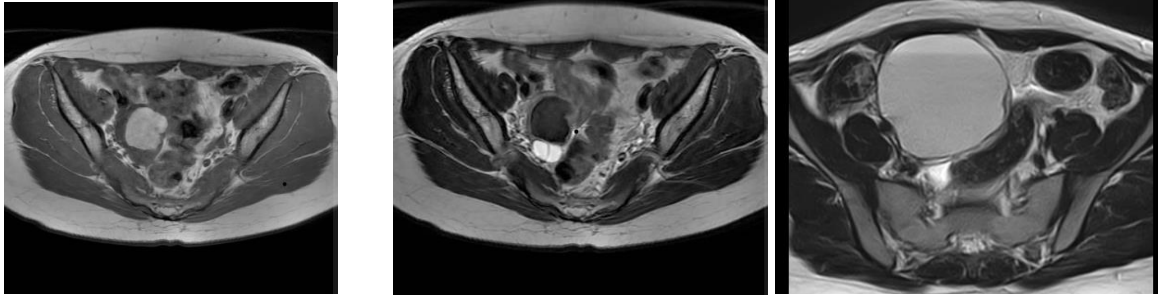
6. Overin kistik metastazları

Over metastazları, tüm malign over kitlelerinin %5-30'unda belgelenmiş insidansı ile nispeten yaygındır. Over metastazları genellikle gastrointestinal sistem, meme, akciğerler ve kontralateral overlerden kaynaklanır. Diğer nadir primerler arasında endometrium, melanom, pankreas, karsinoid, lösemi, renal hücreli karsinom, hepatoselüler karsinom, safra kesesi karsinomu, mesane transizyonel hücreli karsinomu, nöroblastom ve retiküloendotelyal tümörler bulunur. Over metastazlarının gastrointestinal sistem içerisinde en sık kaynaklandığı yer kolondur. Over metastazlarının MRG bulguları primer bölgeye göre değişim göstermektedir. Mide kanseri ve meme kanserinden kaynaklanan metastazlar genellikle solid kitleler şeklindeyken kolorektal kanserden kaynaklananlar multiloküler kistik kitleler olarak görünür. Over metastazlarının görüntüleme bulguları primer over müsinöz tümörlerinkine çok benzer. Genellikle primer over müsinöz tümörü tek overi tutarken, kolorektal kanserden kaynaklanan metastazlar genellikle bilateralidir. Ayrıca, kolorektal kanserin kistik ovaryan metastazları primer ovaryan müsinöz tümörlerden daha küçük boyutlarda izlenir (Resim 9).

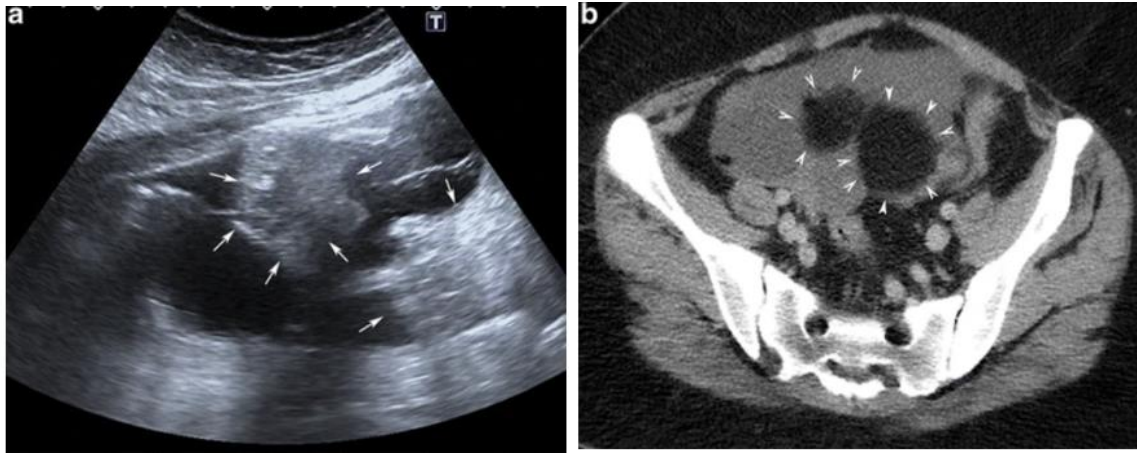
Tablo 1. Overin Kistik Tümörleri

Benign Tümörler	
	Matür kistik teratom
	Seröz kistadenom
	Müsinöz kistadenom
	Kistadenofibrom
	<i>Sklerozan stromal tümör</i>
Malign Tümörler	
	Seröz kistadenokarsinom
	Müsinöz kistadenokarsinom
	Endometroid karsinom
	Brenner tümörü
	İmmatür teratom
	Kistik metastazlar

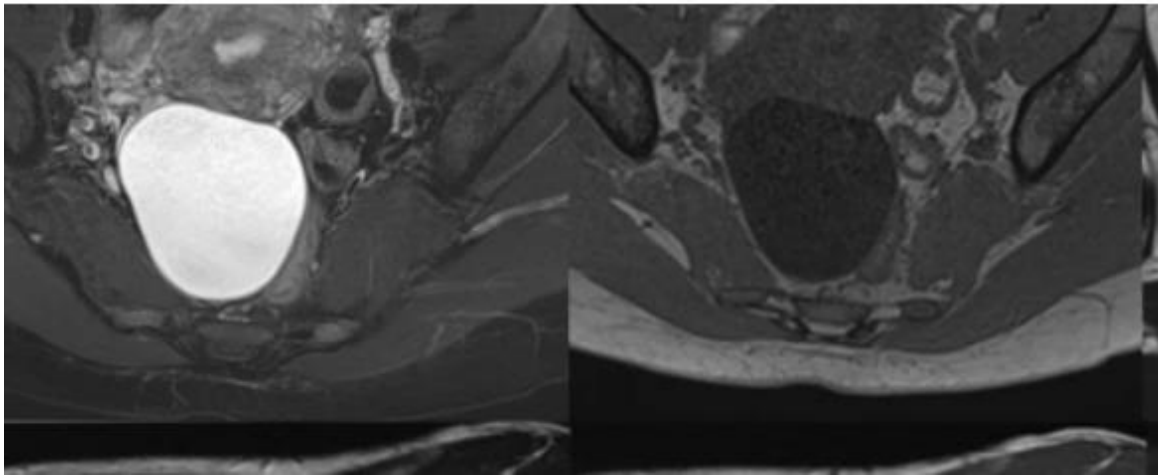
Resim 1: Endometrioma: T1 ağırlıklı sekansta hiperintens ve T2 ağırlıklı sekansta hipointens endometrioma izleniyor. (a, b). Son resimde başka bir hastada ‘gölgelenme işareti’çeren endometrioma (c)



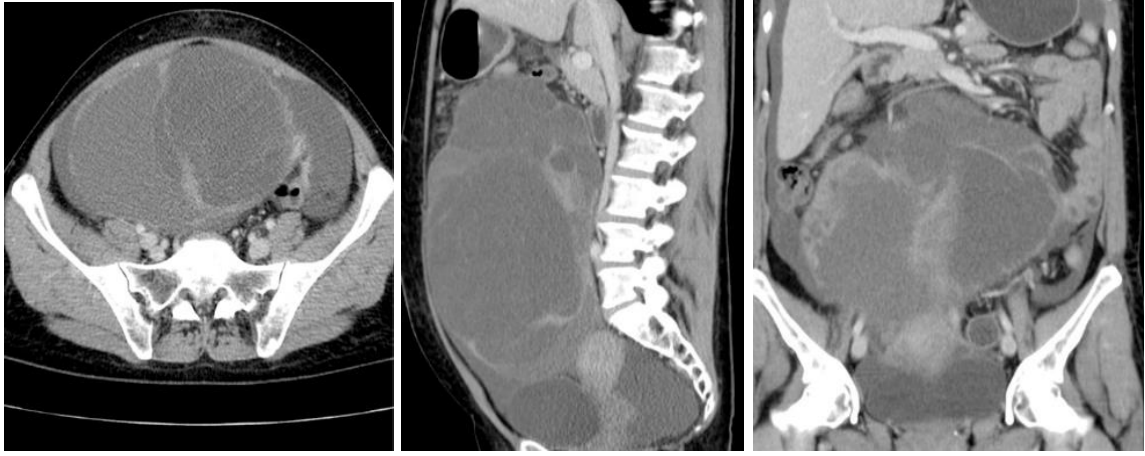
Resim 2: Matür kistik teratom: Ultrasonda papiller uzanımlı Rokitansky nodülleri BT görüntüsünde kistik lezyon içerisindeki yağ dansitesindeki nodüler alanlar şeklinde izleniyor



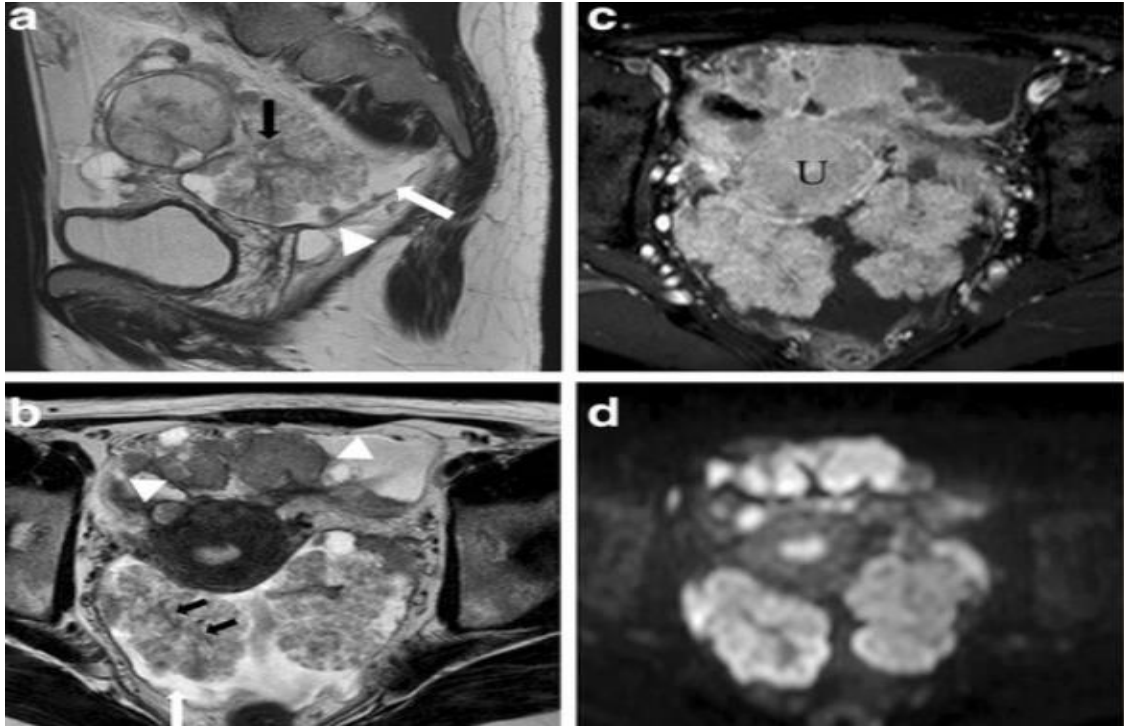
Resim 3: Seröz kistadenom: Kistik lezyon T2'de (a) hiperintens ve T1'de (b) hipointens. Kistik lezyonun içinde mural nodül yok



Resim 4: Müsinöz kistadenom: Axial, sagittal ve koranal BT görüntüde septalı multiloküle dev kist



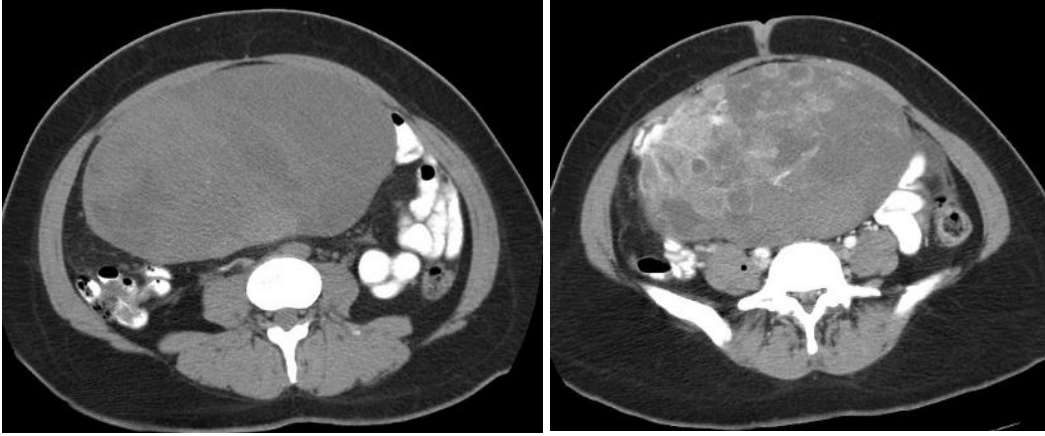
Resim 5: Seröz kistadenokarsinom: Sagittal T2'de (a) multikistik kitlelerin yüzeyinde sol solid papiller kitleler ve intrakistik mural nodüller görülmektedir. Aksiyel T2'de (b), bilateral solid papiller kitleler homojen olmayan hafif hiperintensite gösterir ve iç dallanma mimarisi T2'de homojen olmayan düşük sinyalli dal benzeri bir yapı olarak kısmen tespit edilir (siyah ok, a, b). Orta miktarda asit (beyaz ok, a, b) ve peritoneal implantlar (ok başları, a, b) mevcuttur. Kontrast uygulamasından sonra, solid kitleler ve peritoneal implantlar, lezyonun SI değeri uterus miyometriyumunun (U) değerine eşit olacak şekilde "yoğun şekilde artmıştır" (c). DWI'de her iki over kitlesi de hiperintens (d)



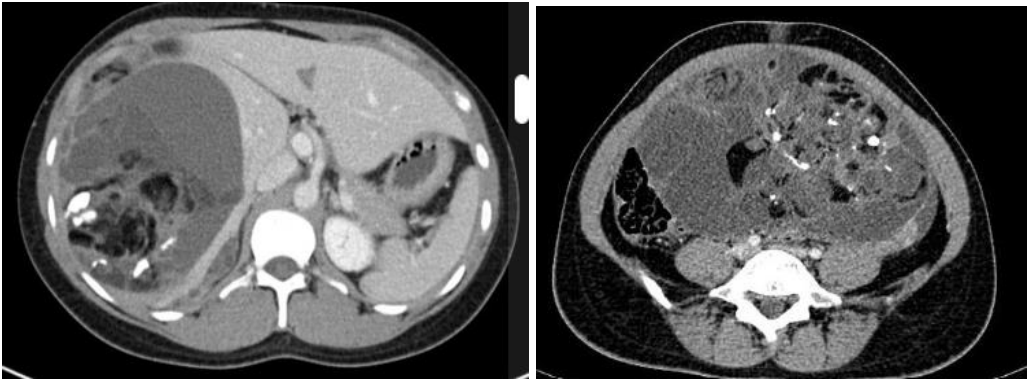
Resim 6: Müsinöz Kistadenokarsinom: Axial, sagittal ve koranal BT’de mural noduller ve kalın septalar içeren multiloküle dev kist



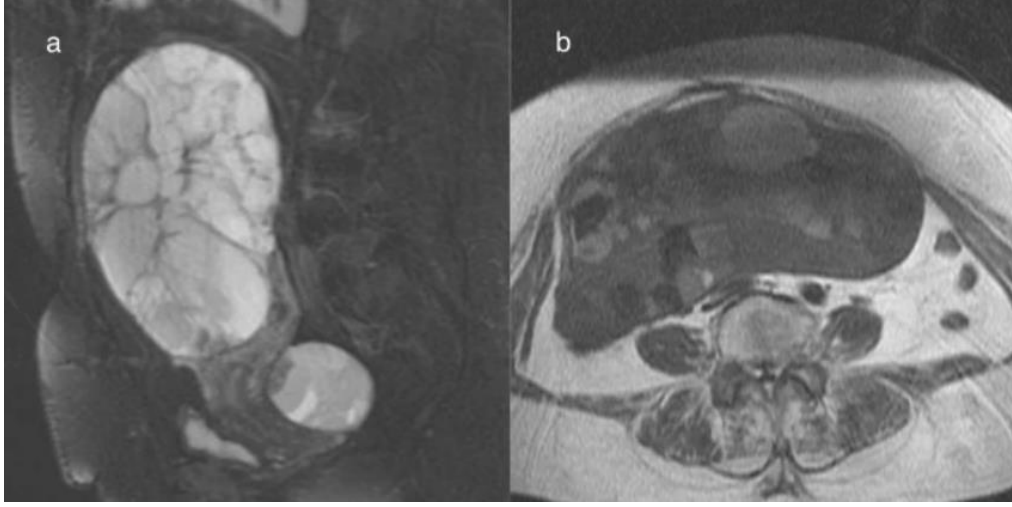
Resim 7: Endometroid over karsinomu: Kontrastsız ve kontrastlı BT’de kontrastlanan komponentler içeren büyük kistik kitle



Resim 8: İmmatür over teratomu: İki farklı hastada BT görüntüsü. Solid komponentler, kalsifikasyonlar ve yağ içerikli odaklar içeren kistik kitle



Resim 9: Over metastazı: Kolon kanserinin over metastazı. Yağ baskılı T2'de uterusun başında ve Douglas fossasında iki multiloküler kistik kitle görülüyor (a).T1'de kitlenin içindeki loküllerin sinyal yoğunluğunda farklılıklar görülüyor ve bu da 'vitray' görünümü veriyor (b).



KAYNAKÇA

Manning MA, Yacoub JH, Clark JA, et al. Approach to Cystic Lesions in the Abdomen and Pelvis, with Radiologic-Pathologic Correlation The subperitoneal space and peritoneal cavity: basic concepts. *Abdom Imaging* 2015;40(7):2710–2722.

Oktem O, Oktay K. The ovary: anatomy and function throughout human life. *Ann N Y Acad Sci* 2008;1127(1):1–9

Outwater EK, Mitchell DG. Normal ovaries and functional cysts: MR appearance. *Radiology* 1996;198(2):397–402.

Karaosmanoglu D, Karcaaltincaba M, Karcaaltincaba D, Akata D, Ozmen M. MDCT of the ovarian vein: normal anatomy and pathology. *AJR Am J Roentgenol* 2009;192(1):295–299.

Arikawa S, Uchida M, Shinagawa M, Tohnan T, Hayabuchi N. Significance of the “beak sign” in the differential diagnosis of uterine lipoleiomyoma from ovarian dermoid cyst. *Kurume Med J* 2006;53(1-2):37–40.

Lee JH, Jeong YK, Park JK, Hwang JC. “Ovarian vascular pedicle” sign revealing organ of origin of a pelvic mass lesion on helical CT. *AJR Am J Roentgenol* 2003;181(1): 131–137

Ohya, A., Fujinaga, Y. Magnetic resonance imaging findings of cystic ovarian tumors: major differential diagnoses in five types frequently encountered in daily clinical practice. *Jpn J Radiol* 40, 1213–1234 (2022).

Glastonbury CM. The shading sign. *Radiology* 2002;224(1):199–201.

Kinkel K, Frei KA, Balleyguier C, Chapron C. Diagnosis of endometriosis with imaging: a review. *Eur Radiol* 2006;16(2):285–298.

Woodward PJ, Sohaey R, Mezzetti TP Jr. Endometriosis: radiologic-pathologic correlation. *RadioGraphics* 2001;21(1):193–216; questionnaire 288–294.

Cong L, Wang S, Yeung SY, Lee JHS, Chung JPW, Chan DY. Mature Cystic Teratoma: An Integrated Review. *International Journal of Molecular Sciences*. 2023; 24(7):6141.

Saleh, M, Bhosale, P, Menias, CO, et al. Ovarian teratomas: Clinical features, imaging findings and management. *Abdom. Radiol.* 2021, 46, 2293–2307

Fujii, K, Yamashita, Y, Yamamoto T, et al. Ovarian mucinous tumors arising from mature cystic teratomas—A molecular genetic approach for understanding the cellular origin. *Hum. Pathol.* 2014, 45, 717–724.

Savasi I, Lacy JA, Gerstle JT, Stephens D, Kives S, Allen L. Management of Ovarian Dermoid Cysts in the Pediatric and Adolescent Population. *J. Pediatr. Adolesc. Gynecol.* 2009, 22, 360–364

Gadducci A, Pistolesi, S, Guerrieri ME, Cosio S, Carbone FG, Naccarato AG. Malignant Transformation in Mature Cystic Teratomas of the Ovary: Case Reports and Review of the Literature. *Anticancer. Res.* 2018, 38, 3669–3675.

Belaid I, Khechine W, Ben AB, et al. Adenocarcinoma of intestinal type arising in mature cystic teratoma of ovary: A diagnostic dilemma. *Clin. Case Rep.* 2020, 8, 644–647.

Wolfman DJ, Mattu R, Crothers BA, Pachigolla SL, Marko KI, Marko J. Mucinous Neoplasms of the Ovary: Radiologic-Pathologic Correlation: Jul 8 2019 RadioGraphics Vol. 39, No. 4

Lee KR, Young RH. The distinction between primary and metastatic mucinous carcinomas of the ovary: gross and histologic findings in 50 cases. *Am J Surg Pathol* 2003;27(3): 281–292.

Seidman JD, Kurman RJ, Ronnett BM. Primary and metastatic mucinous adenocarcinomas in the ovaries: incidence in routine practice with a new approach to improve intraoperative diagnosis. *Am J Surg Pathol* 2003;27(7):985–993.

Schmeler KM, Tao X, Frumovitz M, et al. Prevalence of lymph node metastasis in primary mucinous carcinoma of the ovary. *Obstet Gynecol* 2010;116(2 Pt 1):269–273

Engelen MJ, de Bruijn HW, Hollema H, et al. Serum CA 125, carcinoembryonic antigen, and CA 19-9 as tumor markers in borderline ovarian tumors. *Gynecol Oncol* 2000;78(1):16–20

Seidman JD, Horkayne-Szakaly I, Haiba M, Boice CR, Kurman RJ, Ronnett BM. The histologic type and stage distribution of ovarian carcinomas of surface epithelial origin. *Int J Gynecol Pathol* 2004;23(1):41–44.

Coleman RL, Westin SN, Ramirez PT, Salvo G, Gershenson DM. Malignant diseases of the ovary, fallopian tube, and peritoneum. In *Comprehensive Gynecology*; Elsevier: Amsterdam, The Netherlands, 2021; p. 707

Prat J, D'Angelo E, Espinosa I. Ovarian carcinomas: at least five different diseases with distinct histological features and molecular genetics. *Hum Pathol* 2018;80:11–27.

Kurman RJ, Carcangiu ML, Herrington S, Young RH. World Health Organization classification of tumours of the female reproductive organs. 4th ed Lyon, France: IARC, 2014.

Jung DC, Kim SH, Kim SH. MR imaging findings of ovarian cystadenofibroma and cystadenocarcinofibroma: clues for the differential diagnosis. *Korean J Radiol.* 2006;7(3):199-204. doi:10.3348/kjr.2006.7.3.199

Takeuchi M, Matsuzaki K, Harada M. Ovarian adenofibromas and cystadenofibromas: magnetic resonance imaging findings including diffusion-weighted imaging. *Acta Radiol.* 2013;54(2):231-236.

Byun JY. MR imaging findings of ovarian cystadenofibroma: clues for making the differential diagnosis from ovarian malignancy. *Korean J Radiol.* 2006;7(3):153-155.

Kim JY, Jung KJ, Chung DS, Kim OD, Lee JH, Youn SK. Sclerosing stromal tumor of the ovary: MR-pathologic correlation in three cases. *Korean J Radiol.* 2003;4(3):194-199.

Zekioglu O, Ozdemir N, Terek C, Ozsaran A, Dikmen Y. Clinicopathological and immunohistochemical analysis of sclerosing stromal tumours of the ovary. *Arch Gynecol Obstet.* 2010;282(6):671-676.

Torricelli P, Caruso Lombardi A, Boselli F, Rossi G. Sclerosing stromal tumor of the ovary: US, CT, and MRI findings. *Abdom Imaging.* 2002;27(5):588-591.

Zhang Y, Tan J, Wang J, et al. Are CT and MRI useful tools to distinguish between micropapillary type and typical type of ovarian serous borderline tumors?. *Abdom Radiol (NY).* 2021;46(7):3354-3364.

Zhao SH, Qiang JW, Zhang GF, et al. MRI appearances of ovarian serous borderline tumor: pathological correlation. *J Magn Reson Imaging.* 2014;40(1):151-156.

Li YA, Qiang JW, Ma FH, Li HM, Zhao SH. MRI features and score for differentiating borderline from malignant epithelial ovarian tumors. *Eur J Radiol.* 2018;98:136-142.

Rachagani S, Torres MP, Moniaux N, Batra SK. Current status of mucins in the diagnosis and therapy of cancer. *Biofactors* 2009;35(6):509–527

Pinzón Martín S, Seeberger PH, Varón Silva D. Mucins and Pathogenic Mucin-like Molecules Are Immunomodulators During Infection and Targets for Diagnostics and Vaccines. *Front Chem* 2019;7:710.

Li HM, Qiang JW, Xia GL, et al. MRI for differentiating ovarian endometrioid adenocarcinoma from high-grade serous adenocarcinoma. *J Ovarian Res.* 2015;8:26. Published 2015 Apr 30.

Li HM, Qiang JW, Xia GL, et al. Primary ovarian endometrioid adenocarcinoma: magnetic resonance imaging findings including a preliminary observation on diffusion-weighted imaging. *J Comput Assist Tomogr.* 2015;39(3):401-405.

Moon WJ, Koh BH, Kim SK, et al. Brenner tumor of the ovary: CT and MR findings. *J Comput Assist Tomogr* 2000; 24:72-76.

Xu Y, Yang J, Zhang Z, Zhang G. MRI for discriminating metastatic ovarian tumors from primary epithelial ovarian cancers. *J Ovarian Res.* 2015;8:61. Published 2015 Aug

Moro F, Pasciuto T, Djokovic D, et al. Role of CA125/CEA ratio and ultrasound parameters in identifying metastases to the ovaries in patients with multilocular and multilocular-solid ovarian masses. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2019;53(1):116-123.

Ma FH, Cai SQ, Qiang JW, Zhao SH, Zhang GF, Rao YM. MRI for differentiating primary fallopian tube carcinoma from epithelial ovarian cancer. *J Magn Reson Imaging.* 2015;42(1):42-47.

Prostat Kanseri ve Güncel Prostat Biyopsi Yöntemleri (Üroonkoloji Tanı yöntemleri)

Arda Taşkın TAŞKIRAN¹
Dursun BABA²

Giriş

Avrupa Üroloji Birliğinin (EAU) prostat kanseri (PCa) kılavuz ilkelerine göre, PCa teşhisinin standart yöntemi, prostatın ultrason eşliğinde transrektal (TRUS) veya transperineal lateral yönlendirilmiş 10-12 kor biyopsisidir (Mottet et al., 2021). Bununla birlikte, ortalama olarak, her biyopsi seansında prostat dokusunun %0,05'inden azı örneklenir ve kanserlerin %30'dan fazlası, transrektal biyopsi çekirdeklerinin genellikle kaçırıldığı ön boynuz, apeks veya transizyonel zonda bulunur (Babaian et al., 2000; Fleshner, O'Sullivan, & Fair, 1997). Bu nedenle, prostatın 12-kor TRUS biyopsisi %20'ye varan yanlış negatiflik oranı taşır (Kopp et al., 2012).

Başlangıçta negatif bir prostat biyopsisinden sonra serum prostat spesifik antijen (PSA) düzeyi sürekli olarak yükselmiş hastalarda, sistemik bir tarzda gerçekleştirilen 20'den fazla prostat dokusu ile saturasyon biyopsisinin (SB) geleneksel olarak tanı doğruluğunu arttırdığı öne sürülmüştür (Maccagnano et al., 2012; Scattoni et al., 2007). Bununla birlikte, biyopsi korlarının sayısını artırarak, SB daha fazla ağrıya ve hatta geçici erektil disfonksiyona neden olabilir (Akbal, Türker, Tavukçu, Simşek, & Türkeri, 2008). SB'nin neden olduğu düşük riskli kanserlerin aşırı teşhisi konusu da tedavinin karmaşıklığını artırabilir (Jones, 2007).

Son yıllarda prostat multiparametrik manyetik rezonans görüntülemenin (mpMRG) tekniklerinde ve yorumlanmasındaki önemli gelişmelerle birlikte, klinik olarak anlamlı PCa'nın saptanma oranını iyileştirmek için tekrarlanan biyopside MRG hedefli biyopsinin (HB) rolü belirlenmiştir (Schoots et al., 2015). Bununla birlikte, kanserlerin yaklaşık %10'u tek başına hedefli biyopsi (HB) ile gözden kaçmaktadır (Borkowetz et al., 2016). Maksimal bir PCa saptama oranı elde etmek için, bazı raporlar HB ve sistematik biyopsinin kombinasyonlu biyopsisini (KB) savunmuştur (Hansen et al., 2017).

EAU 2021 kılavuzuna göre prostat biyopsi hikayesi olmayan hastalarda biyopsi öncesi mpMRG çekilimi ve PIRADS $\geq$ 3 lezyon var ise hedefli ve sistematik biyopsi kombinasyonu uygulanması güçlü düzeyde önerilmektedir. Negatif biyopsi öyküsü olan hastalarda ise yine biyopsi öncesi mpMRG çekilimi önerilmesi ve mpMRG negatif (PI-RADS < 3 lezyon) ve PCa'nın klinik şüphesi yüksek olanlarda hastayla ortak karar alınarak biyopsi yapılması önerisi güçlü düzeydedir. Önceki biyopsisi negatif hastalarda çekilen mpMRG'da PIRADS $\geq$ 3 lezyon var ise yalnızca hedefli biyopsi yapılması ise düşük öneri düzeyindedir (Mottet et al., 2021).

Prostat kanseri epidemiyolojisi, insidansı ve etyolojisi

Prostat kanseri (PCa), Avrupa Birliği ülkeleri ve ABD'de en sık görülen, Dünyada ve Türkiye'de ise ikinci sıklıkta görülen malignitedir (Jemal et al., 2016). Türkiye'de tüm kanserler ve yaş gruplarında ikinci, 70 yaş ve üzeri grupta ise %19,8 oranı ile birinci sırada yer

¹ Uzm Dr, Düzce Atatürk Devlet Hastanesi

² Dr. Öğr. Üyesi, Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Ana Bilim Dalı

almaktadır (Aydın & Boz, 2015). Ülkemiz yüzbinde 37,6 ile erkek popülasyonunda en sık izlenen ikinci kanser türüdür. ProstaTURK verilerine göre ülkemizde prostat kanseri yüzbinde 35 görülmektedir (Zorlu, 2009). 2012 yılında Dünya genelinde tüm tanı koyulan kanserlerin %15'ini (1.1-1.6 milyon) oluşturarak ikinci sırada yer almıştır (Pernar, Ebot, Wilson, & Mucci, 2018).

Prostat kanserinin yaşam süresince öngörülebilir riski %16,72 iken mortalite riski %2,57'dir . Erkeklerde kanserden ölümlerin %8'ini, bütün kanserlerin ise %19'unu oluşturmaktadır (Siegel, Miller, & Jemal, 2017). Akciğer kanserinden sonra ölüme en sık sebep olan ikinci kanserdir . Her yıl ortalama 366.000 erkek hasta prostat kanserine bağlı nedenlerden dolayı yaşamını yitirmektedir (Ferlay et al., 2015).

Prostat kanseri insidansı yaş ilerledikçe artmaktadır. Prostat kanseri insidansı 70-74 yaşları arasında en yüksektir. 39 yaş altında görülme oranı 1/10.000 iken, 40–59 yaşlar arasında 1/139 ve 60–79 yaşları arasında ise bu oran 1/8'dir. Yeni tanı konmuş hastaların %85'i 65 yaşın üzeridir (Park, 2016). Son yıllardaki tarama çalışmalarının etkisi ile prostat kanserine daha erken yaşlarda (50'li yaşlarda) tanı konulmaya başlanmıştır. İnsidansı ırklar arası farklılık göstermekte olup Çin ve Japonya'da prostat kanseri insidansı Dünya geneline göre en düşük orandadır. Prostat kanseri en çok Afrika kökenli Amerikalılarda görülmektedir (Platz, Rimm, Willett, Kantoff, & Giovannucci, 2000).

Dünya genelinde prostat kanseri insidansı ile otopsi çalışmalarıyla tanı koyulan prostat kanseri insidansı yine benzerdir (Haas, Delongchamps, Brawley, Wang, & de la Roza, 2008). Otopsi serilerini kapsayan bir sistemik derlemede 30 yaş altı PCa görülme sıklığı %5, her dekatta 1.7 (1.6- 6 1.8) rölatif risk ile 79 yaşın üzerinde %59 (%48-71) bulunmuştur (Musekiwa et al., 2022).

Prostat kanseri etyopatogenezi multifaktöriyeldir. Genetik ve çevresel faktörler olarak ikiye ayrılabilir. Aile hikayesi ve etnik köken genetik temelleri ile yüksek prostat kanseri insidansı ile ilişkilidir (Tan, Petrovics, & Srivastava, 2018). Herediter olarak kalıtılan prostat kanseri, tüm prostat kanseri olgularının %9-10 kadarını oluşturmaktadır. Herediter Prostat kanseri, üç ya da daha fazla akrabasında prostat kanseri olması veya en az iki akrabasında erken başlangıçlı (<55 yaş) prostat kanseri olması olarak tanımlanabilir (Hemminki, 2012). Birinci derece akrabaların birinde hastalık bulunması riski 2 kat artırırken, kişi sayısı iki veya daha fazlaysa risk 5-11 kat artmaktadır.

Non-herediter prostat kanseri olan hastalarda yapılan genetik analizlerde germline mutasyonların varlığı gösterilmiştir. DNA tamir genlerindeki mutasyonların metastatik prostat kanseri hastalarında görülme sıklıkları %11.8 bulunmuştur (Pritchard et al., 2016). Germline mutasyonlar en fazla BRCA2 (5.35%), ATM (1.6%), CHEK2 (1.9%), BRCA1 (0.9%), ve PALB2 (0.4%) genlerinde görülmüştür. BRCA2 ve agresif prostat kanseri arasındaki ilişki prospektif bir kohort çalışmasında ortaya konmuştur (Nyberg et al., 2020).

Obezite, yüksek yağ miktarı, rafine edilmiş tahıl ürünleri, işlenmiş et, kırmızı et, süt ürünleri, B vitamini, kalsiyum ve proteinden zengin beslenmenin artmış PCa riski ile ilişkilendirildiği pek çok çalışma mevcuttur. Ancak bu tip etkiler olmadığını gösteren karışık görüşlü yayınlar olduğu da gözlenmiştir. Sigara ise hem PCa riskini, hem de bununla ilişkili mortaliteyi arttırmaktadır. Bazı çalışmalar egzersiz, sağlıklı bitkisel yağ, sebze, domates (likopen), kahve, yeşil çay tüketiminin PCa riski ve progresyonunu azaltabileceğinden bahsetmiştir (Crowe et al., 2008).

Bir meta-analizde mesleki nedenlerden dolayı yüksek Kadmiyum(cd) seviyelerine maruz kalan kişilerde prostat kanseri sıklığı yüksek bulunmuştur (Ju-Kun et al., 2016).

30 farklı çalışmada 6313 erkek hasta taranarak yapılan meta analize göre HPV tip-16 taşıyan erkeklerde prostat kanseri riski yüksek bulunmuştur (Russo et al., 2020).

Ultraviyole radyasyon (UVR) maruziyetinin yüksek olduğu yerlerde yaşayanlarda PCa riskinin daha az olduğu sonucuna varılmıştır. UVR' nin PCa'dan koruyucu etkileri tartışma konusudur (Lin et al., 2012).

Ejakülasyon sıklığının ayda 21 kezden fazla olmasının PCa riskinin %20 azalttığı görülmüştür. Ergenliklerinde diğerlerine göre daha fazla ejakülasyon gerçekleştiren erkeklerin uzun süre takiplerinde PCa'ya daha az yakalandıkları sonucu ortaya çıkmıştır (Rider et al., 2016).

Tanı ve tarama

PCa taramalarının, aşırı tanı ve tedaviye neden olduğu, hastanın yaşam kalitesini azaltmasına karşın mortalitede anlamlı azalmayı ne yazık ki elde edemediği düşünülmektedir. Bu nedenle popülasyon bazlı PCa taramalarına şiddetli aksi görüşler oluşmuştur (Heijnsdijk et al., 2012). Dernekler de önerilerini bu doğrultuda şekillendirmiştir. Avrupa Üroloji Derneği (EAU); tPSA değeri 40 yaşındayken < 1 ng/mL, 60 yaşındayken <2 ng/ml ise bir sonraki kontrolün 8 yıl sonra yapılabileceğinden ve PCa nedeniyle metastaz ya da ölüm riskinin çok düşük olduğundan bahsetmektedir (71, 72). 75 yaş sonrasında ve bazal tPSA >3 ng/ml ise PCa'dan ölüm riskinin çok düşük olduğundan ek PSA taraması yapılmamasını önermektedir (Mottet et al., 2021).

Amerika Üroloji Derneği (AUA) de >40 yaşta ve 40-54 yaş aralığında risk yoksa PSA taraması yapılmamasını, 55-69 yaş arasındaki erkeklerde de taramaya bazal PSA değerleri ve tercihleri dikkate alınarak hasta ile birlikte karar verilmesini, 70 yaş üzeri veya yaşam beklentisi 10-15 yıldan az olan erkeklerde rutin PSA taraması yapılmamasını, rutin tarama aralığının bazal PSA düzeyine göre belirlenmesini ve bunun en az 2 yıl veya daha fazla olmasını önermektedir (Carter et al., 2013).

PCa temel tanısı, PRM, PSA ölçümü ve prostat biyopsisi ile konulmaktadır. Prostat biyopsisi ihtiyacı, PSA düzeyine, diğer biyobelirteçlere ve/veya şüpheli PRM ve/veya görüntülemeye bağlıdır.

Parmakla rektal muayene (PRM)

Bu muayene ile prostatın boyutu, kıvamı, hareketliliği ve yüzeyindeki düzensizlikler belirlenmektedir. Çoğu PCa periferel zonda bulunur ve hacim > 0,2 mL olduğunda PRM ile tespit edilebilir. PSA seviyesine bakılmaksızın şüpheli tuşe bulguları olan hastaların yaklaşık %18'inde PCa yakalanır . tPSA 2 ng/dl'nin üzerine çıktığında ise %5-30 arasında PCa saptanabilmektedir (Loeb & Catalona, 2009). Anormal bir PRM bulgusu daha yüksek ISUP derecesi riski ile ilişkilidir ve biyopsi için bir göstergedir (Neuzillet et al., 2014).

Prostat spesifik antijen (PSA) ve diğer belirteçler

Günümüzde PCa tanısında en sık kullanılan belirteç PSA olup ilk kez 1970 yılında dokuda gösterilmiş, 1979 yılında saflaştırılmış ve 1980 yılında serumda ölçülmüştür (McGrath et al., 2016). Klinik kullanımı ile PCa insidansı artış göstermiştir ve bu artışın devam etmesi beklenmektedir (Zhou et al., 2016).

Bağımsız bir değişken olarak PSA, kanserin PRM veya transrektal ultrasondan (TRUS) daha iyi bir göstergesidir.

Prostata spesifik antijen (PSA) prostat bezine özgü olup PCa'ya özgü değildir (Wright & Lange, 2007). Benign prostat hiperplazisi (en sık PSA artış nedeni), inflamasyon, enfeksiyon,

yaş, ırk, prostat hacmi, prostat masajı, biyopsi alınması, üriner retansiyon, ejakülasyon ve üretral girişimlerden etkilenebilmektedir (Obort, Ajadi, & Akinloye, 2013).

PSA, prostat dokusundaki kolumnar epitelden üretilen, seminal koagulumda bulunan ve insan doku kallikrein ailesinden bir glikoproteindir. Dokudaki asinus ve duktus lümenindeki seviyeleri, plazma seviyelerinin 106 katıdır. Serumda bağlı ya da serbest olarak bulunmaktadır. Serbest formu (sPSA) aktiftir, semenin likefaksiyonundan sorumlu olup hareketli spermatozooları açığa çıkarır (85). Çoğu çalışmada eşik değer olarak 4 ng/ml belirlenmiş olmasına rağmen bunun yaşa göre belirlenmesi doğrultusunda öneriler de mevcuttur (Catalona, Smith, & Ornstein, 1997). Bu öneriler doğrultusunda PSA aralıkları 40-49 yaşlarında 0-2.5 ng/ml, 50-59 yaşlarında 0-3,5 ng/ml, 60-69 yaşlarında 0- 4,5 ng/ml, 70 yaş üzerinde ise 0-6,5 ng/ml olarak bildirilmiştir (Oesterling et al., 1993). Düşük tPSA değerlerindeki malignite riskinden Tablo-1’de bahsedilmiştir (Thompson et al., 2004).

Tablo 1. Düşük PSA değerlerine bağlı olarak sistemik PCa biyopsisi ile tanımlanan PCa riski (Thompson et al., 2004).

PSA level (ng/mL)	Risk of PCa (%)	Risk of ISUP grade $\geq$ 2 PCa (%)
0.0-0.5	6.6	0.8
0.6-1.0	10.1	1.0
1.1-2.0	17.0	2.0
2.1-3.0	23.9	4.6
3.1-4.0	26.9	6.7

Serbest/Total PSA oranı: Serbest PSA düzeyinin toplam PSA değerine oranıdır. İlk olarak Christensson ve arkadaşları kanserli olgularda serbest PSA oranının daha düşük olduğunu bildirmişlerdir. Daha sonra serbest PSA oranının kullanılması ile yapılan çalışmalar, kanser ve BPH ayırımı yapmada total PSA’dan daha iyi olduğunu ortaya koymuştur. PSA değerleri 4-10 ng/ml aralığında olan hastaların biyopsilerinde serbest/total PSA oranı < %10 olan hastalarda %56 oranında kanser saptanırken, >%25 olanlarda ise %8 oranında kanser görülmüştür (Pettersson et al., 1995). 14 çalışma inceleyen bir sistematik derleme PSA 4-10 ng/ml aralığında (gri zon) bu oranlamanın %70 duyarlılığa sahip olduğu bulunmuştur (Huang, Li, Huang, Song, & Wang, 2018).

PSA velositesi: PSA velositesi (ng/ml/yıl) ise bu değer yılın artış miktarını ifade etmektedir (3). Gri zonda yıllık 0.75 ng/ml artışın PCa öngörüsünde katkısı olabileceğinden bahsedilmiş olmakla birlikte tek başına PSA’dan üstün değildir (Vickers, Savage, O'Brien, & Lilja, 2009).

PSA dansitesi: PSA değerinin prostat volümüne bölünmesiyle bulunan PSA dansitesinin, <0,15 ng/ml/cc eşik değer alındığında özellikle grizon hastalarında malignite öngörüsünde bize katkı sağlayabilmektedir (Tok A, 2014).

Diğer belirteçler: Ek serum testleri, PHI (Prostate Health Index) ve 4K skor testidir. Ek idrar testleri ise PCA3 antijeni, Select MDX, 11 Michigan Prostate Score (MiPS), ExoDX olarak bilinmektedir. Ancak bu testlerin kullanımları kılavuzlarda zayıf öneri düzeyinde kalmıştır (Mottet et al., 2021).

EAU 2021 kılavuzları, normal PRM’ye sahip PSA değeri 2-10 ng/ml olan hasta grubunda prostat biyopsi endikasyonu kararında risk hesaplama ve prostat görüntüleme yöntemlerine başvurulmasını güçlü düzeyde önermektedir.

Transrektal ultrasonografi (TRUS) ve transrektal ultrasonografi eşliğinde prostat iğne biyopsisi (TRUS-bx)

Transrektal ultrasonografi (TRUS), prostat anatomisi incelenmesinde önemli bir görüntüleme yöntemidir. TRUS'ta santral ve periferik zonlar ekojeniteleri açısından birbirinden ayrılamaz. Yerleşim yerleri ile karar verilir. Prostat bezinin ve çevre yapılarının incelenmesinde kullanılan transrektal problar yüksek frekanslıdır (7-10 MHz). Anterior fibromusküler stroma bezin ön üst yüzünde hipoekoik bir alandır. TRUS'un en önemli yararı prostat volümünün doğru ölçülmesi ve prostat biyopsisinin TRUS rehberliğinde yapılmasıdır.

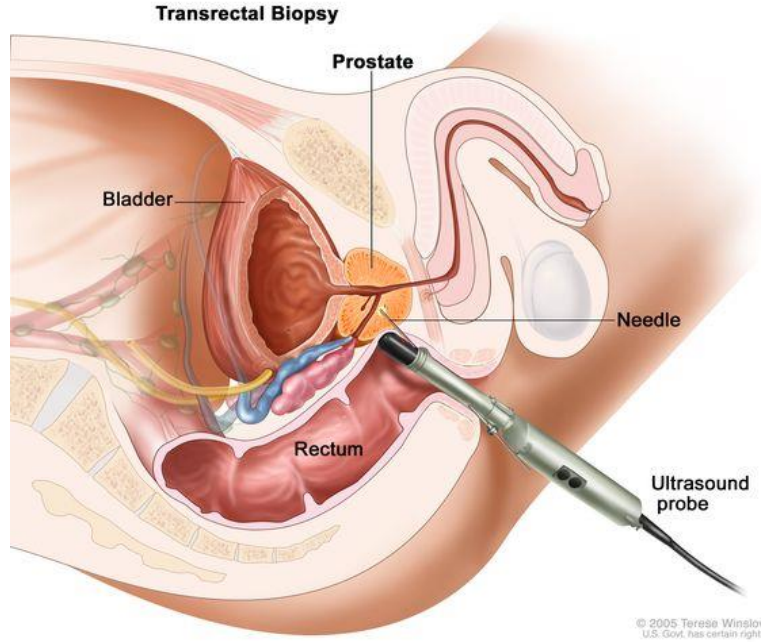
Prostat kanserinin ultrasonografi bulguları spesifik olmayıp periferik zonda sınırları net seçilen veya seçilemeyen hipoekoik nodül olarak görülürken bazen homojen bez içerisinde heterojen küçük bir alan şeklinde de izlenebilir. BPH, prostatit, hematoma, normal doku ve kist de hipoekoik görülebilir. Ayrıca %40'dan fazla oranda izoekoik alanlarda da prostat kanseri görülebilmektedir. Dolayısıyla TRUS tümörün saptanmasında tek başına kullanıldığında yeterince güvenilir değildir. TRUS'un pozitif prediktif değeri %52, negatif prediktif değeri %72 seviyelerinde kalmaktadır (Akin & Hricak, 2007).

İlk olarak 1930 yılında transperineal daha sonra 1937 yılında parmak kılavuzluğunda transrektal olarak yapılan prostat biyopsileri, 1989 yılında Hodge ve ark. tarafından TRUS rehberliğinde yapılan biyopsilerin etkinliği gösterilene kadar yaygın olarak kullanılmıştır (Hodge, McNeal, & Stamey, 1989).

Biyopsi işlemi, PSA yüksekliği ve şüpheli PRM bulgusu varlığında uygulanmaktadır. Yaşam beklentisi, ek hastalık varlığı ve sonucunda uygulanması gerekebilecek tedaviler göz önünde bulundurularak biyopsi kararı verilmelidir (Roobol et al., 2010). Tek başına sınırlı PSA yüksekliğinde hemen biyopsi uygulaması yerine birkaç hafta beklenerek ejakülasyon, üretral girişimler ve enfeksiyon dışlanarak tekrar bakılan PSA değeriyle biyopsi kararı vermek daha uygun olacaktır (Stephan et al., 2006). Asemptomatik bir hastada PSA'yı düşürmek için ampirik antibiyotik kullanımı yapılmamalıdır (Eggerer et al., 2013).

Ultrasonografi (US) kılavuzluğunda biyopsi artık standart yöntemdir. Prostat biyopsisi ya transrektal (TRUS-bx) ya da transperineal yaklaşımla yapılır. Bazı kanıtlar transperineal yolla enfeksiyon riskinin azaldığını düşündürmektedir (Pilatz et al., 2019). EAU 2021 kılavuzuna göre enfeksiyöz komplikasyon riskinin daha düşük olması nedeniyle transperineal yaklaşım kullanılarak prostat biyopsisi yapılması güçlü öneri düzeyindedir. Avrupa Komisyonu'nun EMEA/H/A-31/1452 hakkındaki nihai kararına uygun olarak da prostat biyopsisi için florokinolonların kullanımını önermemektedir. Rektal sürüntü veya dışkı kültürüne dayalı hedef profilaksi kullanımını; artırılmış profilaksi (iki veya daha fazla farklı antibiyotik sınıfı); veya transrektal biyopsi için antibiyotik profilaksisi için alternatif antibiyotikler (örn., fosfomisin trometamol, sefalosporin, aminoglikozit) önermektedir. Yine güçlü kanıt düzeyinde TRUS-bx'den önce povidon-iyot ile rektal temizleme önerilmektedir. Ayrıca biyopsiden önce periprostatik blokaj ile lokal analjezinin sağlanmasını önermektedir.

1980'li yıllarda klasik sekstant biyopsi (6 kadran) prostat örneklemede yetersiz kaldığından, prostat volümü yaklaşık 30 cc ise en az 8 kor biyopsi alınması önerilmektedir (Chancellor et al., 1994). Prostat boyutu daha da büyükse 10-12 kor biyopsi alınmalıdır. Standart olarak 12 kordan fazla alınan biyopsi daha anlamlı değildir (Shariat & Roehrborn, 2008). Ancak PRM'de saptanan ya da TRUS ile şüphelenilen alanlardan da ek biyopsiler alınması gerekebilir. TRUS-bx'de korlar posterior ve lateral olarak periferik bölgeye yönlendirilmelidir.



Şekil 1. Transrektal Ultrason eşliğinde Prostat Biyopsisi (105)

Transrektal US probu ile uyumlu 18 Gauge tam otomatik tru-cut biyopsi iğneleri bu işlemde sıklıkla kullanılır. Transrektal US görüntüsü iğnenin ilerlemesi beklenen yolu gösteren kılavuz çizgiyle aynı hizaya getirilmelidir. Biyopsi iğnesi 0,5 cm ilerletilir ve sonrasındaki 1,5 cm'lik dokudan örnek alınır (Derweesh et al., 2004).

TRUS-bx işleminin komplikasyonları hematospermi (%37,4), 1 günden fazla süren hematüri (%14,5), 2 günden az süren rektal kanama (%2,2), prostatit (%1), ateş >38,5 °C (%0,8), epididimit ve girişim gerektiren rektal kanama (%0,7), üriner retansiyon (%0,2) olarak bildirilmiştir (Wetton, 2003).

Kanser yakalama oranı %27-40 arasında kalan standart TRUS-bx ile klinik önemli kanserlerin de %20-25 kadarı atlanabilirken önemli miktarda da klinik olarak önemsiz kanser tanısı konulabilmektedir (Haas et al., 2008).

Tekrarlanan prostat biyopsisi (Prostat rebiyopsisi)

Tekrar biyopsi için endikasyonlar şunlardır:

- yükselen ve/veya sürekli yükselmiş PSA
- şüpheli PRM bulgusu, %5-30 PCa riski
- tek bulgu olarak intraduktal karsinom, >%90 ilişkili yüksek dereceli PCa riski
- pozitif mpMRG bulguları

Atipik küçük asiner proliferasyon (ASAP) ve yaygın yüksek dereceli PIN (HGPIN) tanısı konulduktan sonra tekrar biyopsi yapılması önerisi, 6-10 kor biyopsi protokollü sistematik biyopsi çalışmalarının olduğu araştırmalara dayanmaktadır. Güncel bir biyopsi serisinde, atipik küçük asiner proliferasyon tanısından sonra takip biyopsisinde csPCa bulma olasılığı sadece %6'dır (Ericson et al., 2017).

İlk TRUS-bx'de malignite oranı yaklaşık %22 iken tekrarlanan 3 ardışık biyopsideki değerler sırasıyla %10, %5, %4 olarak hesaplanmıştır . 3. ve 4. biyopsilerde daha düşük

volümlü ve dereceli karsinom saptandığından sadece kanser şüphesi yüksek olan olgularda bu işlem uygulanmalıdır (Pelzer et al., 2005).

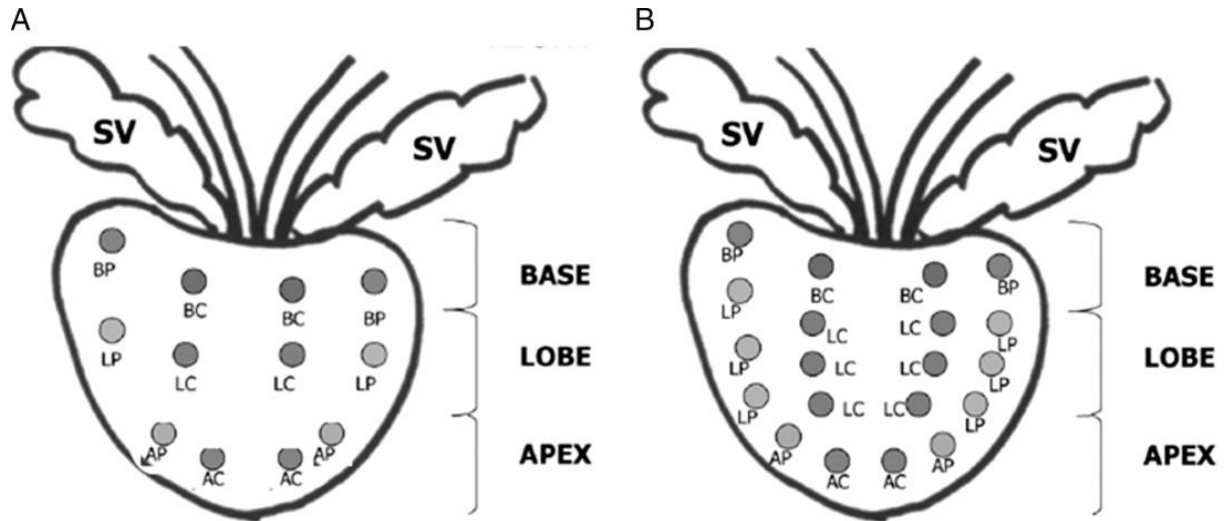
Tekrar biyopsiye rağmen negatif sonuçlanan 12 kor biyopsinin ardından hastaya saturasyon biyopsisi uygulanması gündeme getirilebilir (Tok A, 2014).

Saturasyon prostat biyopsisi (SB)

Saturasyon biyopsisi, Borboroglu ve arkadaşları tarafından ilk kez tanımlanmış olup en az 20 kor biyopsiyi içerir . SB ile saptanan PCa insidansı %30-43'tür ve daha önceki biyopsiler sırasında örneklenen kor sayısına bağlıdır (Walz et al., 2006). En az 20 kadrardan alınacak ve transperineal yolla da yapılabilen saturasyon biyopsisiyle ek olarak %38 PCa yakalama ihtimali olduğu bildirilmiştir. Üriner retansiyon oranı önemli ölçüde %1.2-10 arasında değişmektedir (Nakai et al., 2017). Saturasyon biyopsilerinde kanser saptama oranı %34-45 arasındadır. Saturasyon biyopsisinin potansiyel sakıncaları, klinik önemi olmayan kanserlerin de yakalanması ve morbiditenin artmasıdır (Jones et al., 2006).

Tablo 1 Rebiyopsileri SB olarak uygulanan olguları içeren çalışmaların karşılaştırılması (Scattoni et al., 2007)

Araştırmacı	Yıl	Olgu sayısı	Ort. PSA (ng/ml)	Ort. odak sayısı	Kanser saptama
Borboroglu ve ark	2000	57	8.6	22.5	%30
Stewart ve ark	2001	224	8.7	23	%34
Fleshner ve ark	2002	37	22.4	32-38	%13.5
Rabets ve ark	2004	116	9.2	22.8	%29
Patel ve ark	2004	100	9.4	20-24	%25
Pinkstaff ve ark	2005	210	13.6	21.2	%37
Walz ve ark	2006	161	9.4	24.2	%41



Şekil 1 12-kor(A) ve 20-kor(B) biyopsilerde örnek alınan bölgeler. LC, lobe (central). LP, lobe (peripheral). AP, apex (peripheral). AC, apex (central). BC, base (central). BP, base (peripheral). SV, seminal vesicle (Irani et al., 2013).

Multiparametrik prostat manyetik rezonans görüntüleme (MpMRG) ve manyetik rezonans görüntüleme-ultrason füzyon biyopsi (MRG-US FB)

MRG, prostat kanserinde tanı değeri en yüksek olan görüntüleme yöntemidir (Kasivisvanathan et al., 2018). Manyetik rezonans görüntüleme yüksek yumuşak doku çözünürlüğü nedeniyle 1980’den bu yana PCa görüntülemesinde kullanılmaktadır. 1,5 veya 3 Tesla (T) cihazlar eşliğinde yapılabilmektedir. 3-T MRG cihazları daha yüksek sinyal gücü ve daha hızlı görüntüleme teknikleri sayesinde daha iyi görüntü kalitesine sahiptir (Augustin, Fritz, Ehammer, Auprich, & Pummer, 2009).

Anatomik detay en iyi T2 ağırlıklı (T2WI) kesitlerde görülür. Bu görüntülerde iç gland-periferik zon ayrımı net olarak yapılabilir. Ancak, olası prostat kanseri odaklarını saptamak için sadece bu kesitler yeterli değildir. Prostat için multiparametrik (mpMRG) inceleme adı verilen kombine sekanslar kullanılır. Multiparametrik manyetik rezonans görüntüleme (mpMRG), morfolojik özellikleri en iyi yansıtan T2 ağırlıklı (T2WI) görüntüler ile diffüzyon ağırlıklı (DWI) görüntülerin ve dinamik kontrastlı perfüzyon (DCE) görüntüleri ile spektroskopik görüntülerin kombinasyonudur (MRSI) (Greer et al., 2017).

Özet olarak anatomik sekanslar (T1WI ve T2WI) ve fonksiyonel sekanslar (yüksek b değerli DWI ve DCE) ile birlikte değerlendirilerek bir sonuca ulaşmaya çalışılır (Mertan et al., 2016).

T1 ağırlıklı (T1WI) sekanslar biyopsi ardından gelişen kanama odaklarını hiperintens, T2WI kesitler hafif hipointens olarak gösterir. Biyopsi sonrası özellikle periferik zonda hemoraji sıklıkla gelişir ve bu durum tümörle karışarak yalancı pozitiflik meydana gelebilir. Bu nedenle biyopsi işleminden sonra en erken 6 hafta sonrasına görüntüleme planlanması gerekmektedir. Bu sekans tüm pelvisi kapsayacak şekilde yapıldıysa bölgesel lenf nodları ve kemik metastazları hakkında da fikir verecektir (Barentsz et al., 2012).

Normal prostat bezi MRG’de T1WI görüntülerde; homojen izointensite ve çizgili kas intensitesine uyur. Prostat zonal anatomisi T1WI görüntülerde ayırt edilemez. Bu nedenle pelvik bölgenin aksiyel T1WI’da başlıca intraglandüler hemoraji, kemik metastazları ve lenf nodlarının belirlenmesi için kullanılır. Periprostatik alandaki yüksek sinyal intensiteli yağ dokusu prostatın sınırlarını belirler.

T2WI, her üç ortogonal düzlemde 3 mm kalınlıkta olmalıdır. Zonal anatomiyi, prostatı ve prostatın çevresindeki dokuları detaylıca göstererek transizyonel zon tümörlerini, ekstraprostatik yayılım ve seminal vezikül tutulumunu değerlendirmek için kullanılabilir.

Normal yapıda periferik zon müsin içeriğinin yüksek olması nedeniyle T2WI serilerde homojen ve hiperintensite. Buna karşılık transizyonel zon iyi sınırlı ara sinyal intensitesinde hiperplastik nodüllerden oluşur. Ayrıca santral zon prostatın bazisinde bilateral şekilde verumontanuma dek uzanan, ejakülatuar duktusları saran, T2WI’da hipointens yapılarıdır ve DWI’da da hipointens görünüme sahiptirler. Bu özellik nedeniyle PCa açısından mpMRG’da yalancı pozitifliğin önemli sebeplerindendir (Vargas et al., 2012).

Periferik zon ince hipointens rim şeklinde görülen anatomik kapsül (gerçek kapsül) ile çevrilidir. Gerçek kapsül 2-3 mm kalınlığında fibromusküler bir tabakadır ve prostatın yüksek sinyal intensiteli periferik zonunu periprostatik yumuşak dokulardan ayırır. Gerçek kapsülün posterolateralinde aksiyel planda her iki tarafta saat 5 ve 7 hizasında nörovasküler demetler bulunur.

Prostatın bazal komşuluğunda yer alan ve ejakülatuar duktuslar aracılığıyla verumontanuma dek uzanan seminal veziküller (SV), içeriğinin sıvı olması nedeniyle

septasyonlarla bölünmüş tübüler yapılar olarak T1WI'da hipointens, T2WI'da hiperintens görülür (Turkbey, Albert, Kurdziel, & Choyke, 2009).

Santral lob tümörlerinin heterojen intensiteye sahip hipertrofik nodüllerden ayrılması zordur. Santral lobdan gelişen tümörlerin tespitinde kullanılan ana sekans T2WI'dır.

Tümörün tespiti, yeri ve lokal yayılımının değerlendirilmesinde T2WI görüntüler kullanılır. Prostat kanserinin %70'i PZ'den, %25'i TZ'den gelişir. Periferik zondan gelişen PCa T2WI görüntülerde genelde hipointens izlenir ancak bu sensitif değildir. Bir kısım malign oluşumlar izointens olabilir (126). Ekstrakapsüler uzanımın indirekt bulguları; nörovasküler trakt asimetrisi, prostat glandında konturda bozulma, kapsülde silinme veya retraksiyon ile retroprostatik açının obliterasyonudur. Manyetik rezonans görüntülemenin ekstrakapsüler yayılımın gösterilmesinde %13-95 duyarlılığı ve %49-97 özgüllüğü, seminal vezikül invazyonunun gösterilmesinde %23-80 duyarlılığı ve %81-99 özgüllüğü olduğu raporlanmıştır (McClure et al., 2012). Prostat kanseri evrelemesinde MRG'nin doğruluk oranı %54'den %93'e kadar değişmektedir (Groenendaal et al., 2012).

Difüzyon ağırlıklı görüntüleme (DWI), doku su moleküllerinin difüzyon hareketlerinin (Brownian hareketler) kontrast madde gereksizsin hücre içi ve hücreler arası suyun mikrodifüzyonundaki değişikliklerin ölçülmesi esasına dayanan bir yöntemdir (Bonekamp, Jacobs, El-Khouli, Stoianovici, & Macura, 2011). Hücre yoğunluğunun fazla olduğu tümörler ekstrasellüler mesafede daralmaya ve su difüzyonunda kısıtlanmaya yol açar. Kısıtlanmış difüzyon kontrast oluşumuna neden olur ve DWI'da hiperintens görüntüye karşılık gelir (Turkbey et al., 2019).

Difüzyon ölçümünde uygulanan gradientin gücü, şiddeti ve uygulama süresi "b" değeri ile ifade edilir. "b" değeri gradientin gücü ve süresini yansıtan ve birimi s/mm² olan bir parametredir. "b" değeri arttıkça hareketli net sinyal kaybı artar. Difüzyonun kısıtlandığı alan, çevre normal dokuya göre daha yavaş sinyal kaybına yol açtığı için hiperintens olarak görülecektir. "b=0" değerli difüzyon görüntüsü sadece T2 ağırlıklı bilgi sağlarken, "b=1000 ve üzeri" değerler saf difüzyon ağırlıklı görüntüler oluşturmaktadır (Ueda et al., 1999).

DWI'dan kantitatif bir parametre olarak hesaplanan ADC (Apparent Diffusion Coefficient - Görünürdeki Difüzyon Katsayısı), ekstrasellüler ekstrasvasküler alandaki kapiller perfüzyon ve su difüzyonu etkilerini birleştirir. Matematiksel hesaplamalar yapılarak ADC haritası elde edilir. Kısıtlanmış difüzyon, parlak sinyal, düşük ADC değerleri olarak tanımlanır ve ADC haritasında düşük sinyalli alanlar şeklinde görülür. Hızlı difüzyon ise düşük sinyal, yüksek ADC değerleri olarak tanımlanır ve ADC haritasında yüksek sinyalli alanlar şeklinde görülür (Mukherjee, Berman, Chung, Hess, & Henry, 2008).

Normal prostat dokusunun sinyalini baskılamak için yüksek b değerleri ve T2 etkisini en aza indirmek için de ADC haritaları kullanılması gerekmektedir. ADC >1000x10⁻³ mm²/sn ise daha çok inflamasyon veya hiperplazi düşünülürken, ADC <600x10⁻³ mm²/sn ise bu durum bize malign lezyon düşündürmektedir.

PCa lezyonları DWI'da artmış hücre yoğunluğuna bağlı olarak suyun kısıtlı hareket edebilmesinden dolayı "difüzyon kısıtlanmış alanlar" olarak tespit edilir. DWI'da hiperintens görünen PCa lezyonları, ADC haritalarında hipointens odaklar olarak izlenirler. Normal ve kanserli dokular arasındaki ayrım noninvaziv ve güvenilir bir şekilde elde edilebilmektedir (Haider et al., 2007).

DWI, periferik zon tümörlerinin saptanmasında santral lob tümörlerine göre daha etkilidir. Kanserli dokuda normal PZ'den daha düşük ADC değerleri olduğu saptanmıştır. Prostat

kanserinde Gleason skoru ile ADC değerleri arasında ters korelasyon mevcut olup tümör agresifliği hakkında bilgi verir.

PI-RADS v2.1 (Prostat Görüntüleme – Raporlama ve Veri Sistemi) raporlama şemasına göre çekimlerin b değeri en az 1400-2000 s/mm² aralığında olmalı ve çekimde mümkün olan en yüksek değer seçilmelidir. Çünkü ancak bu şekilde örneğin prostatit gibi bening lezyonların malign lezyonlardan ayrımı yapılabilmektedir.

Dinamik kontrastlı MRG (DCE), prostat kanlanması ve neoanjiogenez hakkında fikir verir. Kanserler sıklıkla normal parankimden önce erken nodüler kontrastlanma gösterir (wash-in) ve kontrastı erken bırakırlar (wash-out). Bu patern prostat kanseri için önemli bir bulgudur ancak tanı koydurucu değildir. Ayrıca bazı prostat kanserleri hafif-orta derecede vasküler oldukları için bu yöntemle saptanamaz. Prostat malignitelerinin tespitinde dinamik kontrastlı MRG'nin duyarlılığı %73, özgüllüğü %81 olarak bildirilmiştir (Jung et al., 2012).

Klinik önemsiz prostat kanseri, Gleason skoru 6 (ISUP GG1), <0.5 cm³ tümör volumu ve organa sınırlı hastalık olarak tanımlanmıştır. MpMRG >0.5 cm³ tümörlerde %93 duyarlılık ve %98 negatif prediktif değer ile oldukça başarılıdır. Bu oranlar düşük gleason skorlu ve çok küçük boyutlu kanserlerde düşse de, klinik olarak önemsiz kabul edilen bu kanserlerin görülememesi, mpMRG'nin olumlu bir özelliği olarak kabul edilmektedir (Bratan et al., 2013).

Prostate imaging reporting and data system, version 2.1

(PI-RADS v2.1 - Prostat görüntüleme – raporlama ve veri Sistemi)

Avrupa Ürogenital Radyoloji Cemiyeti (ESUR), prostat MRG değerlendirme ve raporlamayı standardize etmek için 2012 yılında Prostate Imaging Reporting and Data System (PIRADS) adlı bir kılavuz yayınlamıştır (Barentsz et al., 2012). 2015 yılında skorlamanın kısıtlılıkları sebebiyle bu kez Amerikan Radyoloji Derneği'nin (ACR) de dahil olduğu ikinci versiyonu güncellenmiştir. En güncel form olan PI-RADS v2.1 ise 2019 yılında yayınlanmış ve protokollerin standardizasyonu için gereken teknik şartlar ve dikkat edilecek klinik durumlar ortaya konulmuştur (Turkbey et al., 2019).

Her lezyon DWI ve T2WI'de 1-5 arasında ve ayrıca dinamik kontrast artışının olmaması veya varlığı ile puanlanır. PZ için, PIRADS değerlendirmesi öncelikle DWI skoru tarafından belirlenir ve bazen dinamik kontrast artışının varlığı ile değiştirilir. TZ için, PIRADS değerlendirmesi öncelikle T2WI puanı ile belirlenir ve bazen DWI puanı ile değiştirilir.

Perieral zon değerlendirmesi:

- 1: uniform yüksek sinyal yoğunluğu (normal)
- 2: doğrusal veya kama şeklinde hipointensite veya diffüz hafif hipointensite, genellikle belirsiz sınırlı
- 3: heterojen sinyal yoğunluğu veya sınırlandırılmamış, yuvarlak, orta derecede hipoyoğunluk; 2, 4 veya 5 olarak nitelendirilmeyen diğerlerini içerir
- 4: sınırlı, homojen, orta derecede hipointensite ve en büyük boyutu <1.5 cm
- 5: 4 ile aynı, ancak en büyük boyutu ≥1,5 cm veya kesin ekstraprostatik genişleme/invaziv davranış

Periferik zon lezyonları için, DWI yetersiz veya yoksa, T2W skoru yalnızca genel PIRADS değerlendirmesi için kullanılır. 3 puan, dinamik kontrast geliştirmenin varlığıyla yükseltilebilir.

Transizyonel zon değerlendirmesi:

1: normal görünen TZ (nadir) veya yuvarlak, tamamen kapsüllenmiş bir nodül ([benign prostat hiperplazisinin](#) "tipik nodülü")

2: çoğunlukla kapsüllü bir nodül veya kapsülsüz homojen sınırlı bir nodül ("atipik nodül") veya nodüller arasında homojen, hafif hipointens bir alan

3: belirsiz sınırlara sahip heterojen sinyal yoğunluğu; 2, 4 veya 5 olarak nitelendirilmeyen diğerlerini içerir

4: lentiküler veya sınırlı olmayan, homojen, orta derecede hipointens ve en büyük boyutu <1.5 cm

5: 4 ile aynı, ancak en büyük boyutta $\geq 1,5$ cm veya kesin ekstraprostatik genişleme/invaziv davranış

TZ lezyonları için, genel PIRADS değerlendirmesi genellikle T2W skorunu takip eder, ancak 2 veya 3 skorları DWI ile yükseltilebilir.

Difüzyon ağırlıklı görüntüleme (DWI) skoru:

Lezyondaki sinyal yoğunluğu, aynı histolojik bölgede başka bir yerde normal prostat dokusunun ortalama sinyaliyle görsel olarak karşılaştırılır.

TZ veya PZ için;

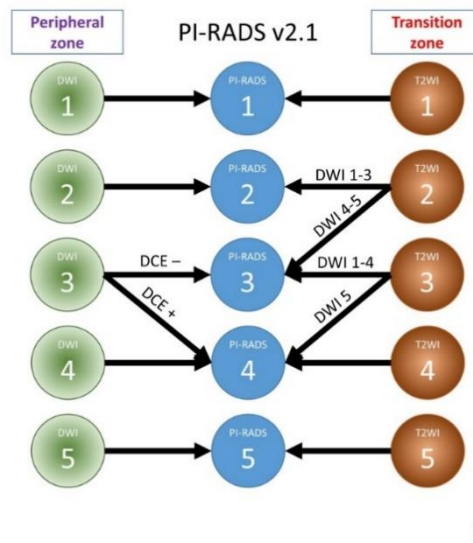
1: [ADC](#) veya yüksek [b değeri](#) DWI'da hiç bir anormallik yok

2: ADC'de doğrusal/kama şeklinde hipointensite ve/veya yüksek b-değerli DWI'da hiperintensite

3: fokal (ayrık ve arka plandan farklı), ADC'de hafif/orta hipointensite ve/veya yüksek b-değerli DWI'de hafif/orta hiperintensite; ADC'de belirgin şekilde hipointens veya yüksek b-değeri DAG'de belirgin hiperintens olabilir, ancak ikisi birden değil

4: ADC'de fokal, belirgin hipointensite ve yüksek b-değeri DWI'de belirgin hiperintensite; en büyük boyutu <1,5 cm

5: 4 ile aynı, ancak en büyük boyutu $\geq 1,5$ cm veya kesin ekstraprostatik genişleme/invaziv davranış



Şekil 2 PIRADS v2.1 Lezyonların derecelendirme algoritması (Case courtesy of Dr Francis Deng, Radiopaedia.org, rID: 70893.)

Bu skorumlama sisteminde amaç mpMRG ile klinik olarak anlamlı kanseri (Gleason skoru ≥ 7 ve/veya hacmi ≥ 0.5 cm³ ve/veya ekstraprostatik yayılım) yakalamak için kullanılacak kriterleri belirlemek ve standardize etmektir. Beşli skorumlama sistemi kullanılmıştır ve skor arttıkça klinik olarak önemli kanser olasılığı da artmaktadır.

Her lezyona, klinik olarak anlamlı kanser olasılığını gösteren 1'den 5'e kadar bir puan verilir:

PI-RADS 1 : çok düşük (klinik olarak önemli kanser bulunma olasılığı çok düşük)

PI-RADS 2 : düşük (klinik olarak anlamlı kanser bulunması olası değildir)

PI-RADS 3 : orta (klinik olarak anlamlı kanserin varlığı şüphelidir)

PI-RADS 4 : yüksek (klinik olarak anlamlı kanser mevcut olması muhtemeldir)

PI-RADS 5 : çok yüksek (klinik olarak anlamlı kanser bulunma olasılığı yüksek)

PI-RADS X : tetkiğin bileşeni teknik olarak yetersiz veya gerçekleştirilmemiş

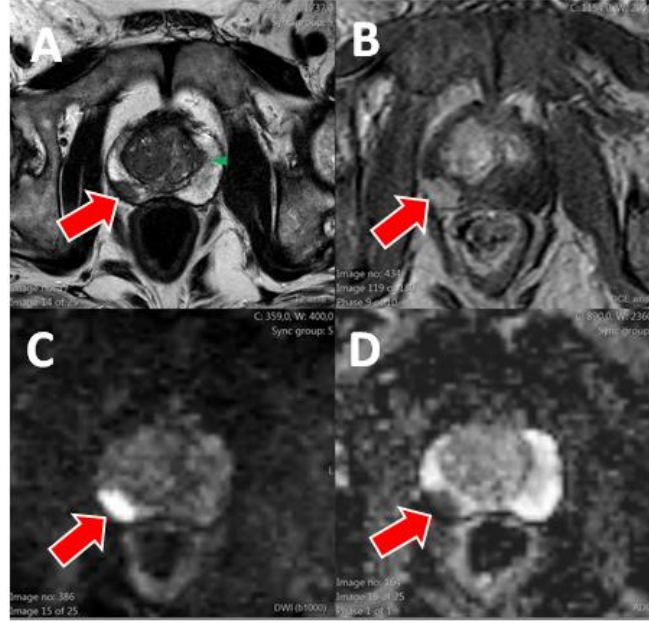
Şüpheli veya biyopsi ile kanıtlanmış PCa'sı olan erkekleri içeren 13 çalışmanın meta-analizinde, PIRADSv2 skoru 3, 4 ve 5 olan lezyonların ISUP ≥ 2 kanserleri için ortalama pozitif prediktif değerleri sırasıyla %12, %48 ve %72 idi. Ancak çalışmalar arasında önemli heterojenlikler bulunmaktaydı (Barkovich, Shankar, & Westphalen, 2019). 26 akademik merkezde görüntülenen, şüpheli veya biyopsi ile kanıtlanmış tedavi edilmemiş PCa'sı olan 3.449 erkeğin bir başka retrospektif çalışmada da, PI-RADS v2 skorları 3, 4 ve 5 olan lezyonların ISUP ≥ 2 kanser için pozitif prediktif değerleri sırasıyla %15, %39 ve %72 şeklindeydi (Westphalen et al., 2020).

Tablo 2 ISUP GG'ye ve PIRADS v2 skorlarına göre malign MRG lezyonlarının oranı (Barkovich et al., 2019).

PI-RADS v2	Total number of lesions	ISUP 1	ISUP 2	ISUP 3	ISUP ≥ 4
3	707	14% (9.4–18.7)	9.3% (4.3–14.1)	1.5% (0.05–3)	0.7% (0–1.6)
4	886	21% (13.0–28.9)	29.7% (13.9–45.5)	7.7% (3.4–12)	10.8% (5.7–15.9)
5	495	12% (5.3–18.7)	33.5% (8.0–59.0)	15.7% (6.4–25.1)	23% (8.2–37.9)

Ini

EAU 2021 kılavuzuna göre prostat biyopsi hikayesi olmayan hastalarda biyopsi öncesi mpMRG çekilimi ve PIRADS ≥ 3 lezyon var ise hedefli ve sistematik biyopsi kombinasyonu uygulanması güçlü düzeyde önerilmektedir. Negatif biyopsi öyküsü olan hastalarda ise yine biyopsi öncesi mpMRG çekilimi önerilmesi ve mpMRG negatif (PI-RADS < 3 lezyon) ve PCa'nın klinik şüphesi yüksek olanlarda hastayla ortak karar alınarak biyopsi yapılması önerisi güçlü düzeydedir. Önceki biyopsisi negatif hastalarda çekilen mpMRG'de PIRADS ≥ 3 lezyon var ise yalnızca hedefli biyopsi yapılması ise düşük öneri düzeyindedir.



Şekil 3 PSA'sı 9,1 olan 65 yaşında erkek hastaya çekilen mpMRG'de sağ PZ'deki PIRADS 5 lezyonun (ok ile işaretli) T2WI(A), DCE(B),DWI(C) VE ADC(D) görüntüleri (<https://radiopaedia.org/cases/73014/studies/84218?lang=us.>)

Manyetik rezonans görüntüleme-ultrason füzyon biyopsi (MRG-US FB) teknikleri

Günümüzde, hem EAU hem de AUA güncel kılavuzlarında, prostat kanseri şüphesi bulunan ve daha önce negatif prostat biyopsisi bulunan olgularda sistematik biyopsi ile birlikte hedefe yönelik biyopsi yapılması önerilmektedir (Rosenkrantz et al., 2016).

Günümüzde mpMRG yardımcı hedefe yönelik biyopsilerin en önemli kullanım endikasyonunu, daha önce negatif biyopsisi olan ancak klinik olarak kanser şüphesinin devam ettiği olgular oluşturmaktadır (Vourganti et al., 2012).

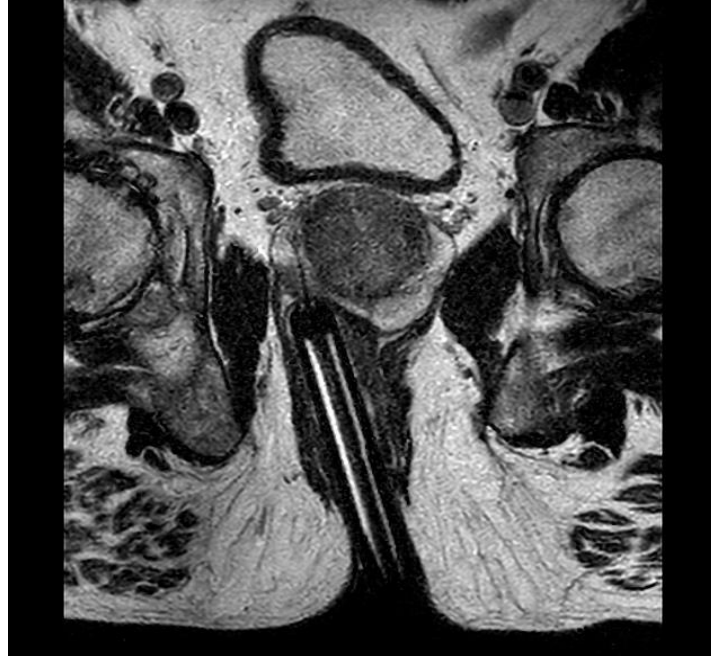
Hedefe yönelik biyopsilerin bir diğer önemli kullanım alanı da aktif izlem yapılan düşük riske sahip prostat kanserli hastalardır (Vourganti, Starkweather, & Wojtowycz, 2017). Düşük riskli hastalığı olup aktif izlemdeki hastalar arasında MRG destekli hedefe yönelik biyopsiler yeniden risk ve hastalık sınıflandırmasına yardımcı olabilir ve tekrar biyopsi sayılarını azaltabilir (Rosenkrantz et al., 2016).

Hedefe yönelik prostat biyopsileri iki başlık altında toplanabilir. Birincisi direkt olarak hasta magnetik rezonans (MR) gantry cihazı içerisindeyken MR görüntüsü altında biyopsi alınması şeklinde tanımlanan in-gantry biyopsi iken, diğeri MR görüntüsü ile transrektal ultrasonografi (TRUS) görüntüsünün kognitif veya çeşitli platformlarda yazılım destekli füzyonu ile yapılan MRG-US füzyon biyopsilerdir.

Komplikasyonlar sistematik prostat biyopsisinden farklı değildir. Hematüri ve hematospermi, rektal kanama, nadiren idrar retansiyonu veya enfeksiyon (prostatik apse ve/veya sepsis) görülebilir. Daha az biyopsi kuru alındığından daha az komplikasyon oranları olduğu düşünülmektedir (Kasivisvanathan et al., 2018).

Direkt-MR (in-bore) kılavuzluğunda prostat biyopsi: Bu teknik, lezyonlar mpMRG'de tanımlandıktan sonra MR gantrisinde direct-MR kılavuzluğu altında biyopsi örneklerinin alınmasından oluşmaktadır. Bu yaklaşımın ana avantajı lezyondan kesin bir şekilde örnek almaya olanak tanınmasıdır. Çünkü işlem esnasında lezyon görülerek hedefe

gidilmektedir. Uzun prosedür süresi, yüksek maliyet, ekipman ulaşılabilirliğinin zorluğu gibi bir çok kısıtması vardır (Hong et al., 2014).



Şekil 4 MR in-bore prostat biyopsi

(<https://radiopaedia.org/cases/73014/studies/83859?lang=us.>)

Kognitif MRG-US füzyon prostat biyopsi: Biyopsi öncesi hekim mpMRG görüntüler üzerinde çalışır ve şüpheli lezyonları tanımlar. Sonrasında TRUS görüntüsünde bu lezyonları lokalizasyonu tahmin ederek şüpheli alanlardan hedefe yönelik biyopsileri alır. Prostat içerisindeki çeşitli referanslar (prostat kisti, kalsifikasyon veya BPH nodülleri) ile lezyonların lokalizasyonu belirlenir. Özel cihaz ve ekipman gerektirmemesi en önemli avantajı olmakla beraber, hızlı ve düşük maliyetli biyopsiler alınmasını sağlar. Önemli ölçüde operatör deneyimine bağlı olması ve standardizasyon eksikliği dezavantajlarıdır (Sarkar & Verma, 2018).

MRG-US füzyon prostat biyopsi: MRG-US füzyon biyopsi cihazları, TRUS'un gerçek zamanlı görüntü avantajı ile mpMRG' nin şüpheli lezyonları tanımlama ve lokalize etmedeki avantajlarını kombine eder. TRUS probunun takip mekanizması ve biyopsi iğnesinin yönlendirilmesindeki bazı farklılıklar dışında işlem akış şeması ve yöntem prensipleri aynıdır.

MRG ve US veri setleri biyopsi alımı sırasında iğne kılavuzu (yönlendirme) için kullanılır. Görüntülerin bağdaştırma algoritmaları sabit (rijit) veya elastik olabilir. Görüntülerin sabit bir biçimde bağdaştırılması için basit rotasyon ve magnifikasyon sonucu elde edilen MRG ve US görüntülerinin hizaya konulması gerekir (Brown et al., 2015).

MRG-US füzyon eşliğinde yapılan biyopsi, hedeften örneklemenin yanısıra sistematik biyopsinin de eklenmesine olanak vermekle birlikte MRG cihazının zamanını almaması ile maliyet avantajı sağlar. Ayrıca klinik pratikte uygulanabilirlik ve hasta konforu açısından da direkt-MR kılavuzluğunda biyopsiye üstünlük sağlar.

Bu yöntem için bir çok platform geliştirilmiştir ve temel olarak sensör tabanlı veya organ tabanlı navigasyon yöntemleriyle çalışmaktadır.

Sensör tabanlı navigasyon: US probunu GPS benzeri gerçek zamanlı olarak takip eden bu sistemler MRG-US imaj örtüşmelerini gerçek zamanlı koordinatları kullanarak sağlarlar.

TRUS probuna bağlı iğne trasesine gömülü sensörlerde elektromanyetik takibi kullanır. Sensörlerin lokasyonu, hastaya yakın bir şekilde yerleştirilen küçük bir elektromanyetik alan kaynağı kullanılarak takip edilir. Bu probun robotik kola bağlı olduğu sistemler de mevcuttur. Artemis (Eigen, Grass Valley,CA), UroNav (Invivo, Inc.,Gainesville, FL), Philips, GE ve Toshiba sensör tabanlı navigasyon yapan farklı firmalara ait MRG-US füzyon cihazlarıdır .

Organ Tabanlı Navigasyon: TRUS probunu takip etmez daha çok prostatın kendisini takip eder. 3 boyutlu prostat şekli TRUS'tan belirlenmiştir ve daha sonra MRG füzyon için baz olarak kullanılmıştır. Harekete daha az duyarlı olması en önemli avantajıdır . Dezavantajları ise füzyon görüntüler üzerindeki hedeflerin retrospektif olarak gösterilmesi ve hedeflerin gerçek zamanlı olarak izlenememesidir. FDA onaylı cihazlar UroStation (Koelis; LaTronche, France), Biojet (Geoscan; Lakewood Ranch, FL) ve HI-RVS (Hitachi; Reeuwijk, Hollanda) sistemleridir (Bakır, 2017).

Prostat kanseri patolojisi ve evreleme

Prostat kanseri (PCa) tanısı biyopsi sonrası histopatolojik olarak konulur. Yapılan histopatolojik değerlendirmeye göre, prostatın malign lezyonlarının %90'ı adenokarsinomdur, fakat bunun yanında düşük oranda duktal, nöroendokrin, küçük hücreli ve yüzük hücreli tümörler de görülebilir. Adenokanserlerde tümörün evresini saptamak için ise Gleason Grade'lemesi altın standarttır (Esfahani, Ataei, & Panjehpour, 2015). Daha yüksek Gleason skoru daha kötü prognoz ile ilişkilidir .



Şekil 5 Histopatolojik Gleason Skorlama sistemi

PCa evrelemesi için 2017 Tümör, Nod, Metastaz (TNM) sınıflandırması (Bertero et al., 2018) ve esasen D'Amico'nun PCa sınıflandırma sistemine dayanan EAU risk grubu sınıflandırması kullanılmıştır (Cooperberg et al., 2005).

Tablo 3 Prostat kanserinin klinik TNM sınıflaması(Bertero et al., 2018).

T- Primer tümör (Sadece PRM'ye dayalı evre)	
Tx	Primer tümör değerlendirilemiyor.
T0	Primer tümöre dair kanıt yok.
T1	Klinik olarak belirsiz, palpe edilemeyen ve görüntülemeyle gösterilemeyen tümör.
T1a	Tümör insidental olarak rezeksiyon dokusunun <%5'inde tespit edilmiş.
T1b	Tümör insidental olarak rezeksiyon dokusunun >%5'inde tespit edilmiş.
T1c	Tümör iğne biyopsisi ile tespit edilmiş (ör; PSA yüksekliği nedeniyle).
T2	Tümör palpable ve prostata sınırlı
T2a	Tümör bir lobun yarısı veya daha azını tutmuş.
T2b	Tümör bir lobun yarısından fazlasını tutmuş ancak iki lob tutulumu yok.
T2c	Tümör her iki lobu tutmuş.
T3	Tümör prostat kapsülüne ulaşmış.
T3a	Ekstrakapsüler tutulum mevcut (bir veya iki taraflı).
T3b	Tümör seminal vezikül(ler)e invazyon göstermiş.
T4	Tümör fikse veya seminal veziküller dışında kalan dokulara invazyon göstermiş (ör; eksternal sfinkter, rektum, mesane, levator kaslar ve/veya pelvis duvarı).
N- Bölgesel (Pelvik) lenf nodları ¹	
Nx	Bölgesel lenf nodu değerlendirilmemiş.
N0	Bölgesel lenf nodu tutulumu yok.
N1	Bölgesel lenf nodu tutulumu var.
M- Uzak metastaz ²	
M0	Uzak metastaz yok.
M1	Uzak metastaz var.
M1a	Bölgesel olmayan lenf nod(ları)
M1b	Kemik(ler)
M1c	Kemik metastazı olsun veya olması diğer bölge(ler)
¹ 0,2 cm'den büyük olmayan metastaz pNmi olarak adlandırılabilir. ² Birden fazla metastaz yeri mevcut olduğunda, en ileri kategori kullanılır. (p)M1c en gelişmiş kategoridir.	

Patolojik evreleme (pTNM) histopatolojik doku değerlendirmesine dayanır ve klinik evre T1 ve T2 alt evreleri dışında büyük ölçüde klinik TNM ile paralellik gösterir. Patolojik evreler

pT1a/b/c yoktur ve radikal prostatektomi sonrası histopatolojik olarak doğrulanmış organa sınırlı PCa'lar patolojik evre pT2'dir.

Tablo 4 EAU (2021) 'nın lokal ve lokal ileri hastalık için biyokimyasal rekürrens risk grupları

Düşük-risk	Orta-risk	Yüksek –risk	
PSA < 10ng/mL ve GS < 7 (ISUP grade 1) ve cT1-2a	PSA 10-20 ng/mL veya GS 7 (ISUP grade 2/3) veya cT2b	PSA > 20 ng/mL veya GS > 7 (ISUP grade 4/5) veya cT2c	herhangi PSA herhangi GS (herhangi ISUP grade) cT3-4 veya cN+
Lokalize			Lokal ileri

Gleason skorum sistemi, Donald F. Gleason tarafından 1966 yılında tanımlanmıştır ve tümörün yapısal paternine dayanır. 2005 yılında International Society of Urological Pathology (ISUP) konferansında gözden geçirilmiş ve 2014 ISUP konferansında son zamandaki çalışmaların prognostik sonuçlarına dayanarak yeni bir skorum sistemi belirlenmiştir. Yeni skorum sisteminde, morfolojik tanımlamalarda bazı değişiklikler yapılmış ve Gleason skorları 1'den 5'e kadar gruplandırılarak skorlanmıştır (Yaman Ö, 2018).

Tablo 5 ISUP 2014 grade (grup) sistemi

Gleason skoru	ISUP grade
2-6	1
7 (3+4)	2
7 (4+3)	3
8 (4+4 veya 3+5 veya 5+3)	4
9-10	5
ISUP- International Society for Urological Pathology	

Tedavi

Bekle gör (Watchful waiting): Semptom güdümlü tedavi olarak da bilinir. Hastanın yakın izlenerek semptom geliştirmesi durumunda ya da asemptomatik ancak klinik olarak progrese olan hastalarda tedavinin başlatıldığı bir yöntemdir. Daha çok organa sınırlı hastalığa sahip, yaşam beklentisi 5-10 yıldan az olan ve progresyon semptomları gösterme ya da prostat kanserinden ölme ihtimali zayıf hastalara uygun görülmüştür. Prostat kanserinde progresyonun yavaş olması ve eşlik eden komorbid hastalıklara bağlı mortalite risklerinin de benzer olması bu tedavi seçeneğinin temel tercih nedenidir. Mümkün olan en uzun süre tedaviden uzak durmak ve gerektiğinde palyatif tedavi uygulamak esas hedeftir (Atar A, 2017).

Aktif izlem (Active surveillance): Amaç, düşük riskli ve beklenen yaşam süresi >10 yıl olan PCa hastalarında, gerekirse kesin tedavi için fırsatı kaçırmadan radikal tedavilerle ilişkili yan etkilerden kaçınma imkanı sunmaktır. Lokalize prostat kanseri hastalarının aktif izlem kriterleri, 12 kadrant prostat biyopsisine göre PSA 10-15 ng/ml altında, klinik evre T1c-T2a, Gleason skoru: 6 (ISUP Grade Grup 1) , PSA dansitesi 0.2 ve altında, 2 kor ve altında pozitif

kor ve bu korların %50den azında tümör olması şeklinde özetlenebilir. Farklı kliniklerde farklı yaklaşımlar da mevcuttur (Walton Diaz et al., 2015).

Radikal Prostatektomi (RP): Bu seçenek PCa için uygulanan ilk tedavi yöntemidir ve 100 yıldan uzun süredir uygulamaktadır. Açık tekniklerdeki iyileştirmeler ve minimal invaziv yöntemlerin adaptasyonu sayesinde son 20 yılda ciddi bir evrim geçirmiştir. Özellikle robot yardımlı prosedürler, artmış görüntü kalitesi ve beceri sayesinde mortalite ve morbidite oranlarında iyileşme sağlamıştır (Atar A, 2017).

Bu ameliyat cerrahi teknik olarak perineal ya da retropubik yoldan uygulanabilmektedir. Retropubik yaklaşım cerrahi anatomiye hakimiyet, negatif cerrahi sınır sağlanması, pelvik lenf nodu disseksiyonu ve nörovasküler demet koruyucu cerrahi imkanı tanınması, rektal hasar ve fekal inkontinans oranlarının düşük olması nedeniyle daha fazla tercih edilmektedir.

Açık (ARP), laparoskopik (LRP) ya da robotik (RaRP) yöntemlerle bu operasyonu gerçekleştirmek mümkündür. Laparoskopik yaklaşım bunlar içinde en zorudur. LRP tecrübeli bir operatör tarafından yapıldığı zaman inkontinans ve anastomoz darlık oranları ARP ile benzerdir. RaRP ABD, Avrupa ve dünyanın diğer bölgelerinde hızla kullanımı artan bir yöntemdir. Özellikle sütür-vezikoüretal anastomoz esnasında teknik rahatlık ve üç boyutlu görüş imkanı RaRP'nin LRP'ye olan avantajlarındanıdır .

Radikal prostatektomi hangi teknikle yapılırsa yapılsın öncelikli hedef negatif cerrahi sınır sağlayarak prostat dokusunun çıkartılması yani onkolojik anlamda başarıdır. Ardından hastanın yaşam kalitesini olumsuz yönde etkileyebilecek mesane boyun kontraktürü, nörovasküler demet hasarı mümkün olduğunca kaçınılmak istenen durumlardır. Sonuçlar arasındaki farklılık, cerrahi yöntemden ziyade cerrahi tekniğe ve cerrahın deneyimine bağlıdır.

Radyoterapi : Lokalize hastalıkta RP, eksternal radyoterapi (RT) ve interstisyel brakiterapi (BRT) ile çok iyi lokal kontrol ve sağkalım elde edilebilmektedir. Cerrahi ve cerrahi dışı tedavileri karşılaştıran randomize bir çalışma mevcut değildir. Kılavuzlarda lokalize hastalıkta cerrahiye alternatif olarak RT'nin uygun bir tedavi olarak kullanılabileceği belirtilmiştir.

Primer hormonoterapi: Komorbiditesi nedeniyle küratif tedavi yapılamayan uygun hasta grubuna uygulanabilir.

Brakiterapi: Çevre dokular mesane ve rektum korunmak kaydıyla direkt prostat içine, ya da çevre dokuya TRUS eşliğinde çekirdek ve iğne konularak tümöre yüksek doz verilen tedavi şeklidir. cT1-2a, tPSA $\leq$ 10, GS $\leq$ 7, prostat volümü $\leq$ 50 cc olan hastalara önerilebilmektedir (Yaman Ö, 2018).

Proton tedavisi, kriyoablasyon, radyofrekans ablasyon, yüksek yoğunluk odaklı ultrason (HIFU) diğer tedavi protokolleridir. Diğer tedavi grubunda bahsedilen seçeneklerde brakiterapi dışındakiler tam anlamıyla etkinliği ispatlanmış ve kılavuzlara girmemiş olduğundan şu aşamada deneysel tedaviler olarak değerlendirilmelidir.

KAYNAKÇA

- Akbal, C., Türker, P., Tavukçu, H. H., Simşek, F., & Türkeri, L. (2008). Erectile function in prostate cancer-free patients who underwent prostate saturation biopsy. *Eur Urol*, 53(3), 540-544. doi:10.1016/j.eururo.2007.06.039
- Akin, O., & Hricak, H. (2007). Imaging of prostate cancer. *Radiol Clin North Am*, 45(1), 207-222. doi:10.1016/j.rcl.2006.10.008
- Atar A, Tuğcu V. . (2017). *Lokelize Prostat Kanserinde, Aktif İzlem ve Bekle Gör, Cerrahi. Türkiye Klinikleri J Urology-Ozel Konular*.
- Augustin, H., Fritz, G. A., Ehammer, T., Auprich, M., & Pummer, K. (2009). Accuracy of 3-Tesla magnetic resonance imaging for the staging of prostate cancer in comparison to the Partin tables. *Acta Radiol*, 50(5), 562-569. doi:10.1080/02841850902889846
- Aydın, Sabahattin, & Boz, Mustafa Yücel. (2015). Rapid changes in the incidence of urinary system cancers in Turkey. *Turkish journal of urology*, 41(4), 215.
- Babaian, R. J., Toi, A., Kamoi, K., Troncoso, P., Sweet, J., Evans, R., . . . Chen, M. (2000). A comparative analysis of sextant and an extended 11-core multisite directed biopsy strategy. *J Urol*, 163(1), 152-157.
- Bakır, Barış. (2017). *Prostat Hedefe Yönelik Biyopsi (Kognitif Dışı) In Bore-Mr Eşliğinde Biyopsi ve Mr/Trus Füzyon Biyopsi*.
- Barentsz, J. O., Richenberg, J., Clements, R., Choyke, P., Verma, S., Villeirs, G., . . . Fütterer, J. J. (2012). ESUR prostate MR guidelines 2012. *Eur Radiol*, 22(4), 746-757. doi:10.1007/s00330-011-2377-y
- Barkovich, E. J., Shankar, P. R., & Westphalen, A. C. (2019). A Systematic Review of the Existing Prostate Imaging Reporting and Data System Version 2 (PI-RADSv2) Literature and Subset Meta-Analysis of PI-RADSv2 Categories Stratified by Gleason Scores. *AJR Am J Roentgenol*, 212(4), 847-854. doi:10.2214/ajr.18.20571
- Bertero, Luca, Massa, Federica, Metovic, Jasna, Zanetti, Roberto, Castellano, Isabella, Ricardi, Umberto, . . . Cassoni, Paola. (2018). of the UICC Classification of Malignant Tumours: an overview of the changes in the pathological TNM classification criteria—What has changed and why? *Virchows Archiv*, 472, 519-531.
- Bonekamp, D., Jacobs, M. A., El-Khouli, R., Stoianovici, D., & Macura, K. J. (2011). Advancements in MR imaging of the prostate: from diagnosis to interventions. *Radiographics*, 31(3), 677-703. doi:10.1148/rg.313105139
- Borkowetz, A., Platzek, I., Toma, M., Renner, T., Herout, R., Baunacke, M., . . . Wirth, M. (2016). Direct comparison of multiparametric magnetic resonance imaging (MRI) results with final histopathology in patients with proven prostate cancer in MRI/ultrasonography-fusion biopsy. *BJU Int*, 118(2), 213-220. doi:10.1111/bju.13461
- Bratan, F., Niaf, E., Melodelima, C., Chesnais, A. L., Souchon, R., Mège-Lechevallier, F., . . . Rouvière, O. (2013). Influence of imaging and histological factors on prostate cancer detection and localisation on multiparametric MRI: a prospective study. *Eur Radiol*, 23(7), 2019-2029. doi:10.1007/s00330-013-2795-0
- Brown, A. M., Elbuluk, O., Mertan, F., Sankineni, S., Margolis, D. J., Wood, B. J., . . . Turkbey, B. (2015). Recent advances in image-guided targeted prostate biopsy. *Abdom Imaging*, 40(6), 1788-1799. doi:10.1007/s00261-015-0353-8

Carter, H. B., Albertsen, P. C., Barry, M. J., Etzioni, R., Freedland, S. J., Greene, K. L., . . . Zietman, A. L. (2013). Early detection of prostate cancer: AUA Guideline. *J Urol*, 190(2), 419-426. doi:10.1016/j.juro.2013.04.119

Catalona, W. J., Smith, D. S., & Ornstein, D. K. (1997). Prostate cancer detection in men with serum PSA concentrations of 2.6 to 4.0 ng/mL and benign prostate examination. Enhancement of specificity with free PSA measurements. *Jama*, 277(18), 1452-1455.

Chancellor, M. B., Rivas, D. A., Abdill, C. K., Karasick, S., Ehrlich, S. M., & Staas, W. E. (1994). Prospective comparison of external sphincter balloon dilatation and prosthesis placement with external sphincterotomy in spinal cord injured men. *Arch Phys Med Rehabil*, 75(3), 297-305. doi:10.1016/0003-9993(94)90033-7

Cooperberg, M. R., Pasta, D. J., Elkin, E. P., Litwin, M. S., Latini, D. M., Du Chane, J., & Carroll, P. R. (2005). The University of California, San Francisco Cancer of the Prostate Risk Assessment score: a straightforward and reliable preoperative predictor of disease recurrence after radical prostatectomy. *J Urol*, 173(6), 1938-1942. doi:10.1097/01.ju.0000158155.33890.e7

Crowe, F. L., Key, T. J., Appleby, P. N., Travis, R. C., Overvad, K., Jakobsen, M. U., . . . Riboli, E. (2008). Dietary fat intake and risk of prostate cancer in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. *Am J Clin Nutr*, 87(5), 1405-1413. doi:10.1093/ajcn/87.5.1405

Derweesh, I. H., Kupelian, P. A., Zippe, C., Levin, H. S., Brainard, J., Magi-Galluzzi, C., . . . Klein, E. A. (2004). Continuing trends in pathological stage migration in radical prostatectomy specimens. *Urol Oncol*, 22(4), 300-306. doi:10.1016/j.urolonc.2003.11.011

Eggerer, S. E., Large, M. C., Gerber, G. S., Pettus, J., Yossepowitch, O., Smith, N. D., . . . Raman, J. D. (2013). Empiric antibiotics for an elevated prostate-specific antigen (PSA) level: a randomised, prospective, controlled multi-institutional trial. *BJU Int*, 112(7), 925-929. doi:10.1111/bju.12241

Ericson, K. J., Wenger, H. C., Rosen, A. M., Kiriluk, K. J., Gerber, G. S., Paner, G. P., & Eggerer, S. E. (2017). Prostate cancer detection following diagnosis of atypical small acinar proliferation. *Can J Urol*, 24(2), 8714-8720.

Esfahani, M., Ataei, N., & Panjehpour, M. (2015). Biomarkers for evaluation of prostate cancer prognosis. *Asian Pac J Cancer Prev*, 16(7), 2601-2611. doi:10.7314/apjcp.2015.16.7.2601

Ferlay, J., Soerjomataram, I., Dikshit, R., Eser, S., Mathers, C., Rebelo, M., . . . Bray, F. (2015). Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer*, 136(5), E359-386. doi:10.1002/ijc.29210

Fleshner, N. E., O'Sullivan, M., & Fair, W. R. (1997). Prevalence and predictors of a positive repeat transrectal ultrasound guided needle biopsy of the prostate. *J Urol*, 158(2), 505-508; discussion 508-509.

Greer, M. D., Brown, A. M., Shih, J. H., Summers, R. M., Marko, J., Law, Y. M., . . . Turkbey, B. (2017). Accuracy and agreement of PIRADSv2 for prostate cancer mpMRI: A multireader study. *J Magn Reson Imaging*, 45(2), 579-585. doi:10.1002/jmri.25372

Groenendaal, G., van Vulpen, M., Pereboom, S. R., Poelma-Tap, D., Korporaal, J. G., Monninkhof, E., & van der Heide, U. A. (2012). The effect of hormonal treatment on conspicuity of prostate cancer: implications for focal boosting radiotherapy. *Radiother Oncol*, 103(2), 233-238. doi:10.1016/j.radonc.2011.12.007

Haas, G. P., Delongchamps, N., Brawley, O. W., Wang, C. Y., & de la Roza, G. (2008). The worldwide epidemiology of prostate cancer: perspectives from autopsy studies. *Can J Urol*, 15(1), 3866-3871.

Haider, M. A., van der Kwast, T. H., Tanguay, J., Evans, A. J., Hashmi, A. T., Lockwood, G., & Trachtenberg, J. (2007). Combined T2-weighted and diffusion-weighted MRI for localization of prostate cancer. *AJR Am J Roentgenol*, 189(2), 323-328. doi:10.2214/ajr.07.2211

Hansen, N. L., Kesch, C., Barrett, T., Koo, B., Radtke, J. P., Bonekamp, D., . . . Hadaschik, B. (2017). Multicentre evaluation of targeted and systematic biopsies using magnetic resonance and ultrasound image-fusion guided transperineal prostate biopsy in patients with a previous negative biopsy. *BJU Int*, 120(5), 631-638. doi:10.1111/bju.13711

Heijnsdijk, E. A., Wever, E. M., Auvinen, A., Hugosson, J., Ciatto, S., Nelen, V., . . . de Koning, H. J. (2012). Quality-of-life effects of prostate-specific antigen screening. *N Engl J Med*, 367(7), 595-605. doi:10.1056/NEJMoa1201637

Hemminki, K. (2012). Familial risk and familial survival in prostate cancer. *World J Urol*, 30(2), 143-148. doi:10.1007/s00345-011-0801-1

Hodge, K. K., McNeal, J. E., & Stamey, T. A. (1989). Ultrasound guided transrectal core biopsies of the palpably abnormal prostate. *J Urol*, 142(1), 66-70. doi:10.1016/s0022-5347(17)38663-9

Hong, C. W., Amalou, H., Xu, S., Turkbey, B., Yan, P., Kruecker, J., . . . Wood, B. J. (2014). Prostate biopsy for the interventional radiologist. *J Vasc Interv Radiol*, 25(5), 675-684. doi:10.1016/j.jvir.2013.12.568

Huang, Y., Li, Z. Z., Huang, Y. L., Song, H. J., & Wang, Y. J. (2018). Value of free/total prostate-specific antigen (f/t PSA) ratios for prostate cancer detection in patients with total serum prostate-specific antigen between 4 and 10ng/mL: A meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*, 97(13), e0249. doi:10.1097/md.00000000000010249

Irani, J., Blanchet, P., Salomon, L., Coloby, P., Hubert, J., Malavaud, B., & Mottet, N. (2013). Is an extended 20-core prostate biopsy protocol more efficient than the standard 12-core? A randomized multicenter trial. *J Urol*, 190(1), 77-83. doi:10.1016/j.juro.2012.12.109

Jemal, A., Ma, J., Siegel, R., Fedewa, S., Brawley, O., & Ward, E. M. (2016). Prostate Cancer Incidence Rates 2 Years After the US Preventive Services Task Force Recommendations Against Screening. *JAMA Oncol*, 2(12), 1657-1660. doi:10.1001/jamaoncol.2016.2667

Jones, J. S. (2007). Saturation biopsy for detecting and characterizing prostate cancer. *BJU Int*, 99(6), 1340-1344. doi:10.1111/j.1464-410X.2007.06868.x

Jones, J. S., Patel, A., Schoenfield, L., Rabets, J. C., Zippe, C. D., & Magi-Galluzzi, C. (2006). Saturation technique does not improve cancer detection as an initial prostate biopsy strategy. *J Urol*, 175(2), 485-488. doi:10.1016/s0022-5347(05)00211-9

Ju-Kun, S., Yuan, D. B., Rao, H. F., Chen, T. F., Luan, B. S., Xu, X. M., . . . Zhu, J. G. (2016). Association Between Cd Exposure and Risk of Prostate Cancer: A PRISMA-Compliant Systematic Review and Meta-Analysis. *Medicine (Baltimore)*, 95(6), e2708. doi:10.1097/md.0000000000002708

Jung, D. C., Lee, H. J., Seo, J. W., Park, S. Y., Lee, S. J., Lee, J. H., & Kim, I. H. (2012). Diffusion-weighted imaging of a prostate cancer xenograft model seen on a 7 Tesla animal MR

scanner: comparison of ADC values and pathologic findings. *Korean J Radiol*, 13(1), 82-89. doi:10.3348/kjr.2012.13.1.82

Kasivisvanathan, V., Rannikko, A. S., Borghi, M., Panebianco, V., Mynderse, L. A., Vaarala, M. H., . . . Moore, C. M. (2018). MRI-Targeted or Standard Biopsy for Prostate-Cancer Diagnosis. *N Engl J Med*, 378(19), 1767-1777. doi:10.1056/NEJMoa1801993

Kopp, R. P., Stroup, S. P., Schroeck, F. R., Freedland, S. J., Millard, F., Terris, M. K., . . . Kane, C. J. (2012). Are repeat prostate biopsies safe? A cohort analysis from the SEARCH database. *J Urol*, 187(6), 2056-2060. doi:10.1016/j.juro.2012.01.083

Lin, S. W., Wheeler, D. C., Park, Y., Cahoon, E. K., Hollenbeck, A. R., Freedman, D. M., & Abnet, C. C. (2012). Prospective study of ultraviolet radiation exposure and risk of cancer in the United States. *Int J Cancer*, 131(6), E1015-1023. doi:10.1002/ijc.27619

Loeb, S., & Catalona, W. J. (2009). What is the role of digital rectal examination in men undergoing serial screening of serum PSA levels? *Nat Clin Pract Urol*, 6(2), 68-69. doi:10.1038/ncpuro1294

Maccagnano, C., Gallina, A., Roscigno, M., Raber, M., Capitanio, U., Saccà, A., . . . Scattoni, V. (2012). Prostate saturation biopsy following a first negative biopsy: state of the art. *Urol Int*, 89(2), 126-135. doi:10.1159/000339521

McClure, T. D., Margolis, D. J., Reiter, R. E., Sayre, J. W., Thomas, M. A., Nagarajan, R., . . . Raman, S. S. (2012). Use of MR imaging to determine preservation of the neurovascular bundles at robotic-assisted laparoscopic prostatectomy. *Radiology*, 262(3), 874-883. doi:10.1148/radiol.11103504

McGrath, S., Christidis, D., Perera, M., Hong, S. K., Manning, T., Vela, I., & Lawrentschuk, N. (2016). Prostate cancer biomarkers: Are we hitting the mark? *Prostate Int*, 4(4), 130-135. doi:10.1016/j.pnrl.2016.07.002

Mertan, F. V., Berman, R., Szajek, K., Pinto, P. A., Choyke, P. L., & Turkbey, B. (2016). Evaluating the Role of mpMRI in Prostate Cancer Assessment. *Expert Rev Med Devices*, 13(2), 129-141. doi:10.1586/17434440.2016.1134311

Mottet, N., van den Bergh, R. C. N., Briers, E., Van den Broeck, T., Cumberbatch, M. G., De Santis, M., . . . Cornford, P. (2021). EAU-EANM-ESTRO-ESUR-SIOG Guidelines on Prostate Cancer-2020 Update. Part 1: Screening, Diagnosis, and Local Treatment with Curative Intent. *Eur Urol*, 79(2), 243-262. doi:10.1016/j.eururo.2020.09.042

Mukherjee, P., Berman, J. I., Chung, S. W., Hess, C. P., & Henry, R. G. (2008). Diffusion tensor MR imaging and fiber tractography: theoretic underpinnings. *AJNR Am J Neuroradiol*, 29(4), 632-641. doi:10.3174/ajnr.A1051

Musekiwa, A., Moyo, M., Mohammed, M., Matsena-Zingoni, Z., Twabi, H. S., Batidzirai, J. M., . . . Maposa, I. (2022). Mapping Evidence on the Burden of Breast, Cervical, and Prostate Cancers in Sub-Saharan Africa: A Scoping Review. *Front Public Health*, 10, 908302. doi:10.3389/fpubh.2022.908302

Nakai, Y., Tanaka, N., Anai, S., Miyake, M., Hori, S., Tatsumi, Y., . . . Fujimoto, K. (2017). Transperineal template-guided saturation biopsy aimed at sampling one core for each milliliter of prostate volume: 103 cases requiring repeat prostate biopsy. *BMC Urol*, 17(1), 28. doi:10.1186/s12894-017-0219-1

Neuzillet, Y., Methorst, C., Schneider, M., Lebre, T., Rouanne, M., Radulescu, C., . . . Botto, H. (2014). Assessment of diagnostic gain with hexaminolevulinate (HAL) in the setting

of newly diagnosed non-muscle-invasive bladder cancer with positive results on urine cytology. *Urol Oncol*, 32(8), 1135-1140. doi:10.1016/j.urolonc.2014.04.005

Nyberg, T., Frost, D., Barrowdale, D., Evans, D. G., Bancroft, E., Adlard, J., . . . Antoniou, A. C. (2020). Prostate Cancer Risks for Male BRCA1 and BRCA2 Mutation Carriers: A Prospective Cohort Study. *Eur Urol*, 77(1), 24-35. doi:10.1016/j.eururo.2019.08.025

Obort, A. S., Ajadi, M. B., & Akinloye, O. (2013). Prostate-specific antigen: any successor in sight? *Rev Urol*, 15(3), 97-107.

Oesterling, J. E., Jacobsen, S. J., Chute, C. G., Guess, H. A., Girman, C. J., Panser, L. A., & Lieber, M. M. (1993). Serum prostate-specific antigen in a community-based population of healthy men. Establishment of age-specific reference ranges. *Jama*, 270(7), 860-864.

Park, John M. (2016). *Campbell-Walsh Urology* (11th edition ed.).

Pelzer, A. E., Bektic, J., Berger, A. P., Halpern, E. J., Koppelstätter, F., Klauser, A., . . . Frauscher, F. (2005). Are transition zone biopsies still necessary to improve prostate cancer detection? Results from the tyrol screening project. *Eur Urol*, 48(6), 916-921; discussion 921. doi:10.1016/j.eururo.2005.07.012

Pernar, C. H., Ebot, E. M., Wilson, K. M., & Mucci, L. A. (2018). The Epidemiology of Prostate Cancer. *Cold Spring Harb Perspect Med*, 8(12). doi:10.1101/cshperspect.a030361

Pettersson, K., Piironen, T., Seppälä, M., Liukkonen, L., Christensson, A., Matikainen, M. T., . . . Lilja, H. (1995). Free and complexed prostate-specific antigen (PSA): in vitro stability, epitope map, and development of immunofluorometric assays for specific and sensitive detection of free PSA and PSA-alpha 1-antichymotrypsin complex. *Clin Chem*, 41(10), 1480-1488.

Pilatz, A., Veeratterapillay, R., Köves, B., Cai, T., Bartoletti, R., Wagenlehner, F., . . . Pradere, B. (2019). Update on Strategies to Reduce Infectious Complications After Prostate Biopsy. *Eur Urol Focus*, 5(1), 20-28. doi:10.1016/j.euf.2018.11.009

Platz, E. A., Rimm, E. B., Willett, W. C., Kantoff, P. W., & Giovannucci, E. (2000). Racial variation in prostate cancer incidence and in hormonal system markers among male health professionals. *J Natl Cancer Inst*, 92(24), 2009-2017. doi:10.1093/jnci/92.24.2009

Pritchard, C. C., Mateo, J., Walsh, M. F., De Sarkar, N., Abida, W., Beltran, H., . . . Nelson, P. S. (2016). Inherited DNA-Repair Gene Mutations in Men with Metastatic Prostate Cancer. *N Engl J Med*, 375(5), 443-453. doi:10.1056/NEJMoa1603144

Rider, J. R., Wilson, K. M., Sinnott, J. A., Kelly, R. S., Mucci, L. A., & Giovannucci, E. L. (2016). Ejaculation Frequency and Risk of Prostate Cancer: Updated Results with an Additional Decade of Follow-up. *Eur Urol*, 70(6), 974-982. doi:10.1016/j.eururo.2016.03.027

Roobol, M. J., Steyerberg, E. W., Kranse, R., Wolters, T., van den Bergh, R. C., Bangma, C. H., & Schröder, F. H. (2010). A risk-based strategy improves prostate-specific antigen-driven detection of prostate cancer. *Eur Urol*, 57(1), 79-85. doi:10.1016/j.eururo.2009.08.025

Rosenkrantz, A. B., Verma, S., Choyke, P., Eberhardt, S. C., Eggener, S. E., Gaitonde, K., . . . Taneja, S. S. (2016). Prostate Magnetic Resonance Imaging and Magnetic Resonance Imaging Targeted Biopsy in Patients with a Prior Negative Biopsy: A Consensus Statement by AUA and SAR. *J Urol*, 196(6), 1613-1618. doi:10.1016/j.juro.2016.06.079

Russo, G. I., Calogero, A. E., Condorelli, R. A., Scalia, G., Morgia, G., & La Vignera, S. (2020). Human papillomavirus and risk of prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. *Aging Male*, 23(2), 132-138. doi:10.1080/13685538.2018.1455178

Sarkar, S., & Verma, S. (2018). MR Imaging-Targeted Prostate Biopsies. *Radiol Clin North Am*, 56(2), 289-300. doi:10.1016/j.rcl.2017.10.010

Scattoni, V., Zlotta, A., Montironi, R., Schulman, C., Rigatti, P., & Montorsi, F. (2007). Extended and saturation prostatic biopsy in the diagnosis and characterisation of prostate cancer: a critical analysis of the literature. *Eur Urol*, 52(5), 1309-1322. doi:10.1016/j.eururo.2007.08.006

Schoots, I. G., Roobol, M. J., Nieboer, D., Bangma, C. H., Steyerberg, E. W., & Hunink, M. G. (2015). Magnetic resonance imaging-targeted biopsy may enhance the diagnostic accuracy of significant prostate cancer detection compared to standard transrectal ultrasound-guided biopsy: a systematic review and meta-analysis. *Eur Urol*, 68(3), 438-450. doi:10.1016/j.eururo.2014.11.037

Shariat, S. F., & Roehrborn, C. G. (2008). Using biopsy to detect prostate cancer. *Rev Urol*, 10(4), 262-280.

Siegel, R. L., Miller, K. D., & Jemal, A. (2017). Cancer Statistics, 2017. *CA Cancer J Clin*, 67(1), 7-30. doi:10.3322/caac.21387

Stephan, C., Klaas, M., Müller, C., Schnorr, D., Loening, S. A., & Jung, K. (2006). Interchangeability of measurements of total and free prostate-specific antigen in serum with 5 frequently used assay combinations: an update. *Clin Chem*, 52(1), 59-64. doi:10.1373/clinchem.2005.059170

Tan, S. H., Petrovics, G., & Srivastava, S. (2018). Prostate Cancer Genomics: Recent Advances and the Prevailing Underrepresentation from Racial and Ethnic Minorities. *Int J Mol Sci*, 19(4). doi:10.3390/ijms19041255

Thompson, I. M., Pauler, D. K., Goodman, P. J., Tangen, C. M., Lucia, M. S., Parnes, H. L., . . . Coltman, C. A., Jr. (2004). Prevalence of prostate cancer among men with a prostate-specific antigen level $\leq$ 4.0 ng per milliliter. *N Engl J Med*, 350(22), 2239-2246. doi:10.1056/NEJMoa031918

Tok A, Mungan NA. (2014). Prostat Kanserinde Tanı, Muayene ve Evreleme. *Turkiye Klinikleri J Urology-Ozel Konular* ;7(4):6-15.

Turkbey, B., Albert, P. S., Kurdziel, K., & Choyke, P. L. (2009). Imaging localized prostate cancer: current approaches and new developments. *AJR Am J Roentgenol*, 192(6), 1471-1480. doi:10.2214/ajr.09.2527

Turkbey, B., Rosenkrantz, A. B., Haider, M. A., Padhani, A. R., Villeirs, G., Macura, K. J., . . . Weinreb, J. C. (2019). Prostate Imaging Reporting and Data System Version 2.1: 2019 Update of Prostate Imaging Reporting and Data System Version 2. *Eur Urol*, 76(3), 340-351. doi:10.1016/j.eururo.2019.02.033

Ueda, H., Togashi, K., Konishi, I., Kataoka, M. L., Koyama, T., Fujiwara, T., . . . Konishi, J. (1999). Unusual appearances of uterine leiomyomas: MR imaging findings and their histopathologic backgrounds. *Radiographics*, 19 Spec No, S131-145. doi:10.1148/radiographics.19.suppl_1.g99oc04s131

Vargas, H. A., Akin, O., Franiel, T., Goldman, D. A., Udo, K., Touijer, K. A., . . . Hricak, H. (2012). Normal central zone of the prostate and central zone involvement by prostate cancer:

clinical and MR imaging implications. *Radiology*, 262(3), 894-902. doi:10.1148/radiol.11110663

Vickers, A. J., Savage, C., O'Brien, M. F., & Lilja, H. (2009). Systematic review of pretreatment prostate-specific antigen velocity and doubling time as predictors for prostate cancer. *J Clin Oncol*, 27(3), 398-403. doi:10.1200/jco.2008.18.1685

Vourganti, S., Rastinehad, A., Yerram, N., Nix, J., Volkin, D., Hoang, A., . . . Pinto, P. A. (2012). Multiparametric magnetic resonance imaging and ultrasound fusion biopsy detect prostate cancer in patients with prior negative transrectal ultrasound biopsies. *J Urol*, 188(6), 2152-2157. doi:10.1016/j.juro.2012.08.025

Vourganti, S., Starkweather, N., & Wojtowycz, A. (2017). MR/US Fusion Technology: What Makes It Tick? *Curr Urol Rep*, 18(3), 20. doi:10.1007/s11934-017-0671-1

Walton Diaz, A., Shakir, N. A., George, A. K., Rais-Bahrami, S., Turkbey, B., Rothwax, J. T., . . . Pinto, P. A. (2015). Use of serial multiparametric magnetic resonance imaging in the management of patients with prostate cancer on active surveillance. *Urol Oncol*, 33(5), 202.e201-202.e207. doi:10.1016/j.urolonc.2015.01.023

Walz, J., Graefen, M., Chun, F. K., Erbersdobler, A., Haese, A., Steuber, T., . . . Karakiewicz, P. I. (2006). High incidence of prostate cancer detected by saturation biopsy after previous negative biopsy series. *Eur Urol*, 50(3), 498-505. doi:10.1016/j.eururo.2006.03.026

Westphalen, A. C., McCulloch, C. E., Anaokar, J. M., Arora, S., Barashi, N. S., Barentsz, J. O., . . . Rosenkrantz, A. B. (2020). Variability of the Positive Predictive Value of PI-RADS for Prostate MRI across 26 Centers: Experience of the Society of Abdominal Radiology Prostate Cancer Disease-focused Panel. *Radiology*, 296(1), 76-84. doi:10.1148/radiol.2020190646

Wetton, CWN. (2003). Imaging of the Prostate: By EJ Halpern, DLI Cochlin, BB Goldberg, Martin Dunitz, London, Price£ 99.50. *Clinical Radiology*, 58(8), 657.

Wright, J. L., & Lange, P. H. (2007). Newer potential biomarkers in prostate cancer. *Rev Urol*, 9(4), 207-213.

Yaman Ö, Kadioğlu A, Taşçı Aİ. (2018). *Güncel Üroloji* (Vol. 2).

Zhou, C. K., Check, D. P., Lortet-Tieulent, J., Laversanne, M., Jemal, A., Ferlay, J., . . . Devesa, S. S. (2016). Prostate cancer incidence in 43 populations worldwide: An analysis of time trends overall and by age group. *Int J Cancer*, 138(6), 1388-1400. doi:10.1002/ijc.29894

Zorlu, Ferruh. (2009). Türkiye’de prostat kanseri insidansı: epidemiyolojik bir çalışma (Prostatürk). *Erişim Tarihi*, 5, 2009.

Üriner sistem taş hastalığı tedavisinde Ekstrakorporeal Şok Dalga Litotripsi (ESWL) (Üriner Sistem Taş Hastalığı Tedavileri)

Arda Taşkın TAŞKIRAN¹
Dursun BABA²

Giriş

Üriner sistem taş hastalığı; tedavi edilmediği takdirde böbrek fonksiyon bozukluğu ve renal hasara neden olabilen sistemik bir hastalıktır. Üriner sistem hastalıkları içinde enfeksiyonlar ve prostat patolojilerinden sonra üçüncü sıklıkla karşımıza çıkmaktadır (Menon M, 2005).

Üriner sistem taşlarına tedavi modelitelerindeki gelişim nedeniyle mortalitesi artmış olmasına rağmen morbidite önemli bir halk sağlığı sorunu olarak önemini korumaktadır. Taş hastalığının tedavisi medikal tedaviden cerrahi tedaviye kadar varan geniş bir yelpazede klinik uygulama bulmuştur. Medikal tedavide taş oluşumunu engelleyici diyet, oluşmuş taşları eritici ve düşmesini sağlayıcı tedaviler amaçlanmaktadır. Vücut dışı şok dalga ile taş kırma (ESWL) ise girişimsel tedavinin ilk basamağını oluşturmaktadır.

ESWL ile üriner sistem taşlarının tedavisi edilmesi üroloji alanında gerçekleştirilen en önemli gelişmelerden birisidir. ESWL'nin kullanıma girmesinden sonra taş ameliyatlarında büyük bir azalma kaydedilmiştir. Taş kırma cihazlarının geliştirilmesi ile kullanımı belirgin bir artış göstermiş ve en önemli tedavi seçeneklerinden birini oluşturmuştur. Vücut dışından şok dalgaları ile taş kırma (Extracorporeal Shock Wave Lithotripsy: ESWL)'nin kısaca prensibi bir enerji kaynağından çıkan yüksek şiddetli ses dalgalarının (şok dalgalarının) taşın üzerine odaklanarak taşın kırılmasını sağlamaktır. Bu şok dalgaları, sıvı ortam içerisinde daha etkin olarak taşın çarpıp onu parçalamaktadır (James E LM, 2005; Menon M, 2005).

ESWL'nin tarihçesi

Şok dalgalarının medikal olarak kullanılması düşüncesi 1950'li yıllarda ortaya çıkmıştır. Bir Alman uzay araçları firması olan Dornier, yağmur damlalarının uçak kanatları üzerinde yaptığı tahribatın nedenlerini araştırırken nedenin şok dalgaları olduğunu saptamış bu buluş sonrasında şok dalgalarının katı cisimleri kırabilecek bir güç olduğunu tespit etmiştir. Bunun sonucunda şok dalgalarıyla vücutta oluşan taşların tedavi edilmesine yönelik çalışmalara başlanmıştır (Sağlam R, 1998). 1974 yılında Dornier firması ve Alman Teknoloji Bakanlığı çalışmaya başlamış. Başarılı hayvan deneyleri sonrası ESWL tedavisi, Şubat 1980 yılında Christian Chaussy ve arkadaşları tarafından Münih Üniversitesi Üroloji Kliniği'nde kullanıma girmiştir (Chaussy et al., 1982; Eisenberger, Chaussy, & Wanner, 1977).

Dornier tarafından üretilen ve ilk defa kullanılan prototip HM-1(Human Model-1) cihazı ile 200 hastanın 1 cm. çapındaki renal pelvis taşları tedavi edilmiştir (Chaussy et al., 1982). Dornier firması daha sonra HM-2 (Human Model-2) ve HM-3 (Human Model -3) litotriptörleri üretti. 1984 yılında HM-3 (Human Model-3) litotriptörü piyasaya çıkartıldı. Aynı yıl FDA onayı alan bu cihazların kullanımı yaygınlaştı. İlk üretime giren litotriptörlerin şok üretim kaynağı elektrohidrolik jeneratördü. Daha sonra piezoelektrik (1986) ve elektromanyetik

¹ Uzm Dr, Düzce Atatürk Devlet Hastanesi

² Dr. Öğr. Üyesi, Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Ana Bilim Dalı

(1987) gibi jeneratörlerle şok dalgası üreten yeni jenerasyon litotriptörler üretildi (James E LM, 2005).

1990-1993 yılları arası çoğu taş kırma cihazı üreten firma yeni makineler geliştirmiş ya da eski makinelerini modifiye ederek üçüncü jenerasyon taş kırma cihazlarını oluşturmuşlardır. Bu taş kırma cihazlarında odaklama sistemi olarak floroskopi, ultrasonografi veya kombine olarak yer almaktadır. Yine şok dalga kaynağından geniş aralıklı bir enerji çıkışına sahiptirler, anestezi gerektirmezler ve çok yönlü kullanılabilen bir masaya sahiptirler (James E LM, 2005).

ESWL'nin çalışma prensibi ve temel özellikleri:

ESWL'de temel işlem; vücut dışında üretilen şok dalgalarının, iletken bir ortam (su) kullanılarak, vücut içinde bir hedefe yönlendirilmesidir. Çok sayıdaki litotriptörlere rağmen bu cihazların hepsi aynı akustik fizik kurallarına dayanır. Pozitif dalgadaki keskin pik ve bunu izleyen negatif çekilme dalgasından oluşan şok dalgası vücut dışında üretilir ve taşları parçalamak üzere vücut içerisinden geçirilir. Ses dalgaları su banyosu veya su ortamından insan vücuduna kolayca geçirilir, çünkü su ve insan vücudu benzer dansitededir. Fakat sudan taş geçerken meydana gelen dansite değişimi taş parçalanmasına neden olur (Bedir, Kilciler, Özgök, & Dayanç; James E LM, 2005).

Bütün litotriptörler 4 ana özelliği paylaşır:

- a- Şok dalgası üreten enerji kaynağı (elektrohidrolik, elektromanyetik, piezoelektrik)
- b- Odaklayıcı sistem (elipsoid yansıtıcı, akustik lens sistemi, piezoelektrik kristaller)
- c- Temas ortamı (komplet su yatağı, parsiyel su yatağı, su yastığı ve jel)
- d- Taş lokalizasyonunu sağlayan görüntüleme sistemi (ultrasonografi, floroskopi veya bunların kombinasyonu)

ESWL'de kullanılan enerji kaynakları

1. Elektrohidrolik jeneratör:

Bir su yastığının tabanına oturtulmuş elektrottan bir spark-gap aracılığıyla mikrosaniyede 15.000-20.000 volt şok dalgası oluşur. Bu yüksek voltaj enerji suda hızlı bir buharlaşma ve genişlemeye yol açarak şok dalgasını oluşturur. F1 odağında oluşan dalga elipsoid reflektör ile F2 odağındaki taşla gönderilir. Dornier HM3 taş kırma litotriptörleri içinde altın standart olmaya devam ederken, elektrotlarının yarı ömrünün kısa olması şoklar arasında değişken basınçlara neden olmaktadır (Weizer AZ, 2005). Bu jeneratörün belirgin avantajı böbrek taşlarını kırmadaki etkinliğidir. Dezavantajları göreceli olarak kısa elektrot ömrü ve şoktan şoka büyük basınç dalgalanmalarıdır (James E).

2. Elektromanyetik jeneratör:

Elektromanyetik cihazlarda şok dalgaları bir elektrik impulsunun silindirik şok tüpünün ortasına konumlu ince sirküler metalik membranı hareket etmesiyle oluşur (Bedir et al.; James E LM, 2005). Elektrohidrolik litotriptör elipsoid reflektörden sferik yayılan fokuslanmış şok dalgaları üretmesine rağmen; elektromanyetik jeneratörler hem düz hem de silindirik şok dalgaları üretirler. Şok dalgasındaki enerji hedef üzerinde bir akustik lens ile fokuslanmak üzere konsantre hale gelir. Üretilen enerji hastanın vücudunda geniş bir cilt alanına yayıldığı için daha az ağrıya neden olur. Sık elektrot replasmanı gerektirmemesi diğer bir avantajıdır. Dezavantajı yüksek enerji ile küçük fokal alanda böbrek hasarı oluşmasına neden olmasıdır (James E LM, 2005).

3. Piezoelektrik jeneratör:

Şok dalgaları seramik elementinin yüksek frekanslı yüksek voltajlı pulslerle uyarılması sonucu genişlemesiyle üretilir. Şok dalgası fokal odak noktasındaki küçük su havuzuna veya su dolu keseye doğru yayılır. Piezoelektrik litotriptörlerin sferik fokus mekanizması cilt yüzeyi üzerinde hastaların minimal bir rahatsızlık duyabilecekleri fakat diğer enerji kaynaklarıyla kıyaslandığında en küçük enerjiyle dar bir fokal nokta oluşturan, geniş bir şok dalgası giriş noktası oluşturur(Wang, Faerber, Roberts, Morris, & Wolf, 2009). Bu jeneratörün avantajları doğru odaklama, uzun servis süresi ve şok dalgasının vücuda girdiği yerde düşük enerji yoğunluğuna bağlı anestezi ihtiyacının az olmasıdır. En büyük dezavantajı ise böbrek taşlarını kırmak için yetersiz enerji yollamasıdır (James E LM, 2005).

ESWL’de şok dalgası iletimi ve odaklama

HM3 kullanımında şok dalgası iletimi için geniş su havuzları kullanılırken bu sorunu gidermek için 2. ve 3. kuşak litotriptörler geliştirilmiş, su yastığı ve jel kullanılmaya başlamıştır. ESWL tedavisinde taş lokalizasyonu ve odaklama için ultrasonografi, floroskopi veya bunların kombinasyonu kullanılarak yapılmaktadır. Ultrasonografinin avantajları; hafif opak ve nonopak taşların görüntülenebilmesi, devamlı motorizasyon ile gerçek zamanlı görüntü elde edilmesi, iyonize radyasyon dozunun minimal olması ve düşük maliyettir. Dezavantajları ise öğrenim süresinin uzun olması ve üreter taşlarının lokalizasyonunun zor olmasıdır. Floroskopinin avantajları; tüm radyopak taşların görülebilmesi, kısa öğrenim süresi ve eş zamanlı kontrast madde kullanılarak anatomik bütünlüğü göstermesi için uygun olmasıdır. Dezavantajları ise personelin ve hastanın iyonize radyasyona maruz kalması, geniş alan kaplaması, yüksek maliyet tutarları ve radyolüsen taşların vizüalize edilememesidir (James E LM, 2005).

ESWL’nin taş kırma mekanizmaları

ESWL esnasında taşın parçalanmasından sorumlu olan dört mekanizma tanımlanmıştır. Bunlar:

1. Basınca bağlı kırılma (kompresyon fraktürü)
2. Spallasyon (çekirdek reaksiyonu)
3. Akustik kavitasyon
4. Dinamik yorgunluk

Basınca bağlı kırılma (kompresyon fraktürü): Taş yapısı homojen değildir. Taş yapısında oluşan tabaka üzerine yenileri eklenir. Şok dalgası taş ile karşılaştığı zaman, enerjinin bir kısmı kaynağa geri yansırken bir kısmı absorbe edilir ve geri kalan kısmı ise taştan geçer. Sonuçta, taşın ön kısmında şok dalgalarına bağlı stresin oluşturduğu kuvvet gerilme kırılmalarına neden olur.

Spallasyon (çekirdek reaksiyonu): Ses dalgaları taşın arka yüzeyine doğru geçtiğinde, taş idrar geçiş yüzeyinde dasite değişikliği ile karşılaşılır. Bu etki taş üzerinde geri dönüş dalgasının refleksi iyon (yansıma) ve in sürüm etkileri ile sonuçlanır. Eğer negatif basınç taş üzerine geri dönerse taş üzerinde ve merkezinde mikro-çatlaklar oluşumuna yol açar.

Boşluk oluşumu (aktivasyon): Şok dalgaları sıvıya doğru geçtiğinde, gerilim ya da izleyen negatif basınç dalgaları, taşın yüzeyinde ya da içi sıvı dolu çatlakların yüzeyinde olabilen, taş ve sıvı arasındaki yüzeylerde kabarcıklar yaratır. Basıncıdaki bu değişim kabarcıkların oluşmasına ve büyümesine neden olur. Basınç düşerken kabarcıklar genişler. Bununla birlikte, şok dalgaları geçerken, basınç artışı kabarcıkların şiddetli şekilde enerjilerini salarak çöküşüne neden olur. Kabarcıkların bu oluşumu ve hareketleri aktivasyon olarak bilinir. Bu mekanizmanın taş parçalanmasında ve ortaya çıkabilen doku hasarında majör rol aldığı kabul edilir (James E; Weizer AZ, 2005).

Dinamik yorgunluk: Taş parçalanmalarındaki son mekanizmadır. Aslında, tüm bu hasarlar taş parçalanması ve sonuçta taşın yıkımını sağlamak üzere bir araya gelirler (Bedir et al.; James E LM, 2005).

Şok dalgalarının biyolojik etkileri

Sel'de renal hasar öncelikle vakiler yaralanma sonucudur. Litotriptör tipine bakılmaksızın tüm ESWL uygulamalarında hematüri oluşabilir ve parankime direkt hasar nedenli oluşur. Renal hasarın düzelmesi 6 hafta ile 6 aylık sürede olmaktadır. ESWL sonrası akut renal değişiklikler efektif renal plazma akımı ve glomerüler filtrasyon hızında ilk 24-48 saat içerisinde anlamlı düşme tarzındadır. Uzun dönem etkileri; sistemik kan basıncında artış, renal fonksiyonda azalma ve taş rekürrensinde artma olarak sayılabilir. Şok dalgalarının ayrıca karaciğer, mide, duodenum, pankreas, kalp ve iskelet kası gibi ekstrarenal organlara da belirli oranlar da yan etkileri olabilmektedir (Baltaci, Kohle, Kunit, Joos, & Frick, 1992; James E; Michaels & Fowler, 1989).

ESWL'de anestezi

ESWL esnasında; basit analjeziden genel anesteziye kadar değişik şekillerde anestezi gereği olabilir. Bunlar; hiç anestezi uygulanmaması, intravenöz analjezi, akupunktur, bölgesel anestezi ve genel anestezidir (James E LM, 2005).

ESWL'nin komplikasyonları

ESWL etkili ve güvenilir bir yöntem olarak kullanımı giderek artsa da ciddi yan etki ve komplikasyon oranına sahip olduğu gerçeği unutulmamalıdır (Bedir et al., 2006). Akut ve kronik böbrek hasarına neden olduğu yönünde çeşitli çalışmalar da mevcuttur (Weizer AZ, 2005). ESWL'nin komplikasyonları; direkt olarak şok dalgalarına, taş parçalanmasına ve taş parçalarının mekanik etkilerine bağlı olarak ortaya çıkmaktadır. ESWL'nin akut yan etkileri arasında; cilt değişiklikleri (ekimoz, ödem), hematüri, hidronefroz, hematomlar (subkapsüler, perirenal ya da cilt altı), üretral ya da üreteral obstrüksiyon, şok dalgasına bağlı aritmiler, böbrek konjesyonu, perirenal kapillerin konjesyonu veya rüptürü, ürotelyumda ödem ve hasar ile üriner sistem dışındaki organlarda yaralanmalar (akut pankreatit, hipertansiyon vs.) sayılabilir. ESWL'nin kronik etkileri arasında ise hipertansiyon, böbrekte skar gelişimi ve böbrek fonksiyonlarında azalma, perirenal fibrozis, üreterde fibrozis ile üreterokolik fistül yer almaktadır.(Baltaci et al., 1992; Bedir et al.; James E; James E LM, 2005; Michaels & Fowler, 1989).

ESWL'nin kontrendikasyonları

ESWL teknolojisinin yaygınlaşmasından sonra, taş kırma cihazlarının geliştirilmesinin yanı sıra, tedavi endikasyonlarının ve ilkelerini değiştirmiştir. ESWL sonrası endikasyonları değişime uğramıştır.

Günümüzde, ESWL tedavisinin mutlak kontrendikasyonları; gebelik ve tedavi edilmeyen koagulopatilerdir. Göreceli kontrendikasyonlar; tedavi edilmemiş üriner sistem enfeksiyonları, üriner sistemde darlık, belirgin vücut deformitesi olan hastalar, ciddi obeziteyle, aort ve/veya böbrek arteri anevrizması olan ve kalp pili (pace-maker) taşıyan hastalarla sınırlıdır (Ignatoff & Nelson, 1993; James E; Loughlin, 1994).

ESWL'nin başarısını etkileyen faktörler

Bu faktörler taşın yeri, taş yükü, taşın bileşimi ve sertliği, üriner obstrüksiyon varlığı olarak sıralanabilir.

Taşın yeri; genel görüş olarak alt kaliks taşlarının temizlenme oranının, böbreğin başka yerlerinde bulunan taşlara göre daha düşük olduğu kabul edilmektedir. Alt kaliks taşlarının oluşumu böbreğin diğer bölgelerindeki oluşuma göre daha fazla oranda saptanmaktadır, buna sebep olarakta taş parçalarının alt kaliks grubunda yer çekimi ile toplandığı kabul edilmektedir.

Taş yükü; taş büyüklüğü tedavi için önemli faktör olarak kullanılmasına karşın tedavi değişimi açısından büyüklüğüyle ilgili net bir eşik değeri yoktur. Halen kullanılan ve önerilen en fazla 20 mm'lik taş çapını ESWL için üst sınır olarak görmektedir, ama bazı merkezlerde daha büyük taşlar da ESWL'yle başarılı şekilde tedavi edildiği bilinmektedir.

Günümüzde mevcut kılavuzlarda ESWL için önerilen üst büyüklük sınırı 20 mm'dir. Daha büyük taşlar için PCNL kullanılarak daha az fragman ve daha fazla taş temizleme şansı mevcuttur. Fakat cerrahi seçeneğe göre ESWL hala daha minimal invaziv bir yöntem olarak etkinliğini halen korumaktadır.

Taşın bileşimi ve sertliği; kalsiyum ya da struvit taşlarına uygulanan ESWL, taşın temizlenmesi ve komplikasyonlar açısından daha iyi sonuçlar sağlamaktadır (Michaels & Fowler, 1989).

Büyük sistin taşları diğer taş çeşitleri ile karşılaştırıldığında daha fazla ESWL seansına ve şok dalgalarına ihtiyaç göstermiştir. Bu taş grubunda çoklu ESWL seanslarının yerine, PNL ya da ESWL ile kombine edilerek daha başarılı bulunmuştur(Katz, Shapiro, Lencovsky, Caine, & Pore, 1990).

Üriner obstrüksiyon varlığı; ESWL sonuçlarını etkileyen önemli bir etken de obstrüksiyondur. ESWL başarısını etkileyebildiği gibi taşın eliminasyonunda zorlaştırmaktadır.

KAYNAKLAR:

- Baltacı, S., Kohle, R., Kunit, G., Joos, H., & Frick, J. (1992). Long-term follow-up after extracorporeal shock wave lithotripsy of large kidney stones. *Eur Urol*, 22(2), 106-111.
- Bedir, S., Kilciler, M., Ozgok, Y., Cincik, M., Erbil, M., & Tuncel, M. (2006). Ultrastructural changes on sperm after extracorporeal shock wave lithotripsy in patients with distal ureteral stone. *Arch Androl*, 52(2), 139-143. doi:10.1080/01485010500315958
- Bedir, S., Kilciler, M., Özgök, Y., & Dayanç, M. Vücut Dışından Şok Dalgaları ile Taş Kırma (Extracorporeal Shock Wave Lithotripsy)(ESWL) Turkish urology Seminars 2011; 2: 55-60.
- Chaussy, C., Schmiedt, E., Jocham, D., Brendel, W., Forssmann, B., & Walther, V. (1982). First clinical experience with extracorporeally induced destruction of kidney stones by shock waves. *J Urol*, 127(3), 417-420. doi:10.1016/s0022-5347(17)53841-0
- Eisenberger, F, Chaussy, Ch, & Wanner, K. (1977). EXTRAKORPORALE ANWENDUNG VON HOCHENERGETISCHEN STOSSWELLEN-EIN NEUER ASPEKT IN DER BEHANDLUNG DES HARNSTEINLEIDENS.
- Ignatoff, JM, & Nelson, JB. (1993). Use of extracorporeal shock wave lithotripsy in a solitary kidney with renal artery aneurysm. *The Journal of urology*, 149(2), 359.
- James E, Lirgeman Md, David A., Üriner Taş Hastalığının Cerrahi Tedavisi. In:Walsh PC, Retik TA, Vaughen ED, eds. Campbells Urology. Company, eighth edit., 2005; Vol 4:3361-3416. .
- James E LM, David A. (2005). In:Walsh PC, Retik TA, Vaughen ED, eds. Campbells Urology. Company, eighth edit, Vol 4:3361-3416.
- Katz, Giora, Shapiro, Amos, Lencovsky, Zvi, Caine, Marco, & Pore, Dov. (1990). Place of extracorporeal shock-wave lithotripsy (ESWL) in management of cystine calculi. *Urology*, 36(2), 124-128.
- Loughlin, K. R. (1994). Management of urologic problems during pregnancy. *Urology*, 44(2), 159-169.
- Menon M, Resnick M. In:Walsh PC, Retik TA, Vaughen ED, eds. . (2005). *Campbells Urology. Company, eighth edit.* (Vol. Vol 4).
- Michaels, E. K., & Fowler, J. E., Jr. (1989). ESWL monotherapy for large-volume renal calculi: efficacy and morbidity. *Urology*, 34(2), 96-99.
- Sağlam R, Adsan Ö. . (1998). *Temel Üroloji*, Eds: Anafarta K, Göğüs O, Bedük Y, Arıkan N. Ankara: Güneş Kitapevi.
- Wang, Rou, Faerber, Gary J, Roberts, William W, Morris, David S, & Wolf, J Stuart. (2009). Single-center North American experience with wolf Piezolith 3000 in management of urinary calculi. *Urology*, 73(5), 958-963.
- Weizer AZ, Zhong P, Glenn M. Preminger. (2005). Shock Wave Lithotripsy: Current Technology and Evolving Concepts. AUA Update Series. Lesson 36, Volume 24.

Subkutan Enjeksiyon Uygulamaları

Gülistan YURDAGÜL¹

Giriş

İlacın deri altındaki gevşek bağ dokusuna yapılmasını ifade eden subkutan enjeksiyon, hemşirelik uygulamalarında sıklıkla kullanılan invaziv bir girişimdir. Yalnızca küçük dozlarda ve suda çözülebilen ilaçların verilebildiği subkutan enjeksiyon, ilaç emiliminin yavaş olmasının istendiği durumlarda tercih edilmektedir (Kaya & Palloş, 2019). Bu nedenle subkutan enjeksiyon kan damarlarından fakir, sinir uçları bakımından zengin ve iritan ilaçlara karşı duyarlı cilt altı bağ dokusuna yapılmaktadır. Enjeksiyon bölgesi kemik çıkıntılarından, büyük kandamarlarından uzak bölge tercih edilmelidir (Demircan & Karabacak, 2020). Subkutan enjeksiyon yöntemiyle sıklıkla aşı, insülin, heparin ve hormonlar gibi ilaçlar uygulanmaktadır (Karadağ vd., 2023). İritan, yapışkan ve hipertonic özelliği olan, apse gelişimine yol açarak doku nekrozuna yol açabilecek ve deri altındaki dokuyu tahriş edebilecek ilaçların SC uygulamasından kaçınılmalıdır. (Karabey & Karagözoğlu, 2021).

Subkutan enjeksiyon uygulamasında dermisin delinmesi ve dermis altı dokuya geçilmesi gerekmektedir. Bu nedenle subkutan enjeksiyon uygulamalarında dermis kalınlığı tüm hesaplamalara dahil edilmelidir. Cilt kalınlığını ölçen bir çalışmada dermiş kalınlığı subkutan enjeksiyon uygulanan bölgelerde ortalama 2 mm olarak bildirilmiştir (Ludescher vd., 2011).

Subkutan enjeksiyon uygulamalarının diğer enjeksiyon uygulamalarına göre dikkate değer avantajları vardır. Uygulama sırasında vasıflı personele ihtiyaç duyulmaması, IV ve IM uygulamaların aksine enjeksiyonların daha az ağrılı olması, SC enjeksiyonlarda enfeksiyon riskinin IV enjeksiyonlara göre daha düşük olması (IV enjeksiyonlarda daha fazla oranda sistemik enfeksiyon görülürken, SC enjeksiyonda sıklıkla lokal enfeksiyonlar görülmektedir), ve IM enjeksiyona göre daha geniş bir enjeksiyon bölge alternatifi sunmaktadır (Usach vd., 2019).

Subkutan Enjeksiyon Bölgeleri

Subkutan enjeksiyonun amacına uygun yapılabilmesi ve lokal komplikasyonların en aza indirilebilmesi için subkutan doku kalınlığı son derece önem arz etmektedir. Subkutan enjeksiyon bölgeleri arasında adipoz doku kalınlığı farklılık göstermektedir (Çiftçi & Avşar, 2016). Temel hemşirelik kitaplarında önerilen başlıca subkutan enjeksiyon bölgeleri; abdomende umlikusun 5 mm çapı dışında kalan kostal kenar boşluklarının altında kalan iliak çıkıntıya kadar uzanan alanlar, uyluk bölgesinin ön ve yan kısımları, üst kolun dış yan kısmı, dorsogluteal ve ventrogluteal bölgelerin üst kısmı ile sırtta skapula altı şeklindedir (Kaya & Palloş, 2012, 2019; Wang vd., 2020). Bahsi geçen bölgelerin subkutan doku kalınlıklarını değerlendiren çeşitli çalışmalar bulunmaktadır. Diyabetli 388 yetişkin hastanın cilt altı adipoz doku kalınlığını ölçen bir çalışmada kol:10,8 mm; uyluk:10,4 mm; abdomen:13,9 mm; dorsogluteal bölge:15,4 mm olarak bildirilmiştir (Gibney vd., 2010). Değişik subkutan enjeksiyon bölgelerinde subkutan doku kalınlığını ölçen çalışmada kol: 6.42 mm; abdomen: 15.73 mm; baldır: 7.92 mm olarak rapor edilmiştir (Akkuş vd., 2012). Tip 2 diyabetli hastaların

¹ Öğr. Gör. Dr., Kilis 7 Aralık Üniversitesi SHMYO

karın ve kolunda subkutan doku kalınlığını ölçen başka bir çalışmada kol: 5.50 ± 2.68 mm; abdomen: 10.15 ± 6.54 mm olarak bildirilmiştir (Sim vd., 2014). Yapılan çalışmalara bakıldığında subkutan heparin uygulamalarında sıklıkla abdomen bölgesinin tercih edilmesi önerilmekte ve kullanılmaktadır. Bu bölgenin enjeksiyon bölgesi için ilk tercih olmasının sebebi ise heparinin hızlı emilim göstermesi, büyük kan damarlarından ve kas hareketleri bakımından daha pasif olmasından kaynaklanabileceği bildirilmektedir. Aynı zamanda abdomenin enjeksiyon için geniş bir alan sunması ise bir diğer avantajdır (Çiftçi & Avşar, 2016; Demircan & Karabacak, 2020; Turaç & Ünsal, 2020). Heparinin diğer bölgelerde emilim hızı ise sırasıyla kollarda orta düzeyde emilim hızı bildirilirken, uyluğun ön yüzü, sırt ve dorsogluteal bölgede en yavaş olarak bildirilmiştir (Çiftçi & Avşar, 2016). Kol ve uyluk kısmına uygulanan subkutan heparinin enjeksiyon sonrasında bölge hareketliliğine bağlı olarak ekimoz ve hematoma görülme sıklığı üzerine önemli etkisi olmaktadır. Ekimoz ve hematoma abdomene göre daha fazla görülmektedir (Turaç & Ünsal, 2020). Abdomenin kullanılmadığı durumlarda (subkutan dokunun yetersiz olması, abdomene cerrahi müdahale, gebeliğin üçüncü trimesterinde olunması vs gibi) uyluğun ön ve yan yüzü subkutan enjeksiyon için tercih edilen bölgedir. Ancak daha önce de ifade edildiği gibi adipoz dokunun uylukta abdomene göre daha zayıf olması, yine uyluk bölgesinin kas hareketinin abdomene göre daha fazla olması hematoma ve ekimoz gibi komplikasyonlara daha yatkın olduğunu göstermektedir (Çiftçi & Avşar, 2016).

Subkutan enjeksiyon için tercih edilen bir diğer bölge dorsogluteal bölgenin dış yan kısmıdır. Sıklıkla diğer enjeksiyon bölgelerinin kullanılmadığı ya da hastanın uzun süre prone pozisyonunda kalması gereken durumlarda tercih edilebilmektedir. İlaç emilimi diğer bölgelere göre daha yavaş ve skapula ile aynı olduğu bildirilen bölgedir (Çiftçi & Avşar, 2016).

Skapula bölgesi subkutan enjeksiyon uygulaması için tercih edilen bir diğer bölgedir. Bölgenin sıklıkla diğer bölgelerin kullanılmadığı durumlarda kullanılması önerilmektedir (Çiftçi & Avşar, 2016). Skapula bölgesi için literatürde sadece “subkutan enjeksiyon için kullanılabileceği ve ilaç emiliminin dorsogluteal bölge ile benzer, diğer bölgelere göre daha yavaş olduğu” bildirilmektedir. Subkutan enjeksiyon uygulanacak bölgenin büyük kan damarlarından, kemik çıkıntılarından uzak ve uygun adipoz doku kalınlığının olması gerekmektedir (Çiftçi & Avşar, 2016; Evliyaoğlu vd., 2020; Turaç & Ünsal, 2020). Aynı zamanda sıklıkla kullanılan subkutan enjeksiyon bölgelerinin (abdomen, uyluk, üst kolun dış yan yüzeyi) sınırları ve referans aralıkları net bir şekilde belirlenirken aynı kriterler subkutan enjeksiyon bölgesi olarak önerilen skapula için geçerli değildir. Bu bölgenin nasıl tespit edileceği, belirli referanslarının olup olmadığı ya da subkutan doku kalınlığının ne kadar olduğuna dair bir bilgiye literatürde rastlanılmamıştır. Konuyla ilgili deneysel çalışmaların planlanması önerilmektedir.

Yapılan bir çalışmada baldır kısmının sadece antikoagülan (heparin ve türevleri) tedavi için subkutan enjeksiyonda kullanılabileceği bildirilmektedir. Bu enjeksiyonun aynı zamanda 8 mm lik bir iğne ile uygulanması önerilmektedir. Ayrıca çalışma sonucunda diyabetik hastalarda, kalp-damar hastalıkları, lipodistrofi ve diyabetik ayak riskini göz önünde bulunduran ileri düzey çalışmaların yapılması da önerilmiştir (Torun & Mutluay, 2017).

Deri altı doku kalınlığı vücut kitle indeksine ve çeşitli vücut bölgelerine göre değişebilmektedir (Torun & Mutluay, 2017). Subkutan doku kalınlığının az olması subkutan enjeksiyon uygulamasının IM uygulanması ile sonuçlanabilir. Bu durum kan şekerinin hızlı düşmesine hatta hipoglisemiye neden olabilir. Bu nedenle subkutan enjeksiyonda 4 mm lik insülin iğnesinin 5-8 mm lik iğnelere göre kan şekerini düzenlemede daha etkili olduğu bildirilmiştir (Çiftçi & Avşar, 2016; Ludescher vd., 2011).

Subkutan Enjeksiyon Komplikasyonları

Subkutan enjeksiyon yöntemi ile sıklıkla heparin ve insülin gibi yüksek riskli ilaçlar uygulanmaktadır. Bu uygulama sırasında sistemik (kanama ya da kanama riski, kan şekeri düzeyinde ani düşme vs), ve lipohipertrofi, lipodistrofi, ağrı, morarma, ekimoz gibi lokal komplikasyonlar gelişebilmektedir (Çoban vd., 2017; Torun & Mutluay, 2017; Turaç & Ünsal, 2020).

Lipohipertrofi: subkutan enjeksiyon uygulamasının sürekli aynı bölgenin kullanılması sonucu dermiş altındaki yağ hücrelerinin boyutlarının büyümesi ve sayılarındaki artış olmasıdır. Aynı zamanda her enjeksiyonla oluşan küçük travmalara bağlı subkutan doku içerisindeki sertleşmeler lipohipertrofi olarak tanımlanmaktadır. Bu komplikasyonun subkutan enjeksiyon bölgesinde oluşmaması için enjeksiyon bölgeleri arasında sık sık rotasyon yapılmalıdır. Lipohipertrofi varlığı ilaç emilimini yavaşlatmaktadır (Evliyaoğlu vd., 2020). Yeni insülin analoglarının piyasaya çıkmasıyla lipoatrofi görülme sıklığı azalırken; lipohipertrofi hala yaygın şekilde görülmeye devam etmektedir. Lipohipertrofinin yaygın şekilde görülmesinin ana sebepleri arasında; insülin kullanım süresinin uzunluğu, yeteri kadar uygun rotasyonun yapılmaması, iğne uçlarının tekrar tekrar kullanımı, düşük sosyoekonomik düzey, kadın cinsiyet ve yüksek vücut kitle indeksi gösterilmektedir (Gentile vd., 2016; Kadiyala vd., 2014). İnsülin emilimi üzerine olumsuz etkisi olan lipohipertrofinin tespit edilmesi ve yönetimi öngörülemez düzensiz glisemik seviyelere ve öngörülemeyen hipoglisemik atakların gelişmesinde hayati rol oynamaktadır (Kadiyala vd., 2014).

Lipodistrofi: Sıklıkla saflaştırılmış insülin preparatlarının yağ hücrelerinde dolayısıyla yağ dokusunda küçülmelere neden olmasıdır. Başka bir ifadeyle sürekli aynı bölgeye uygulanan saflaştırılmış insülin preparatlarına maruz kalan subkutan dokuda bulunan yağ hücrelerinin küçülmesi ya da yıkılmasıdır. Bu komplikasyonun subkutan enjeksiyon bölgesinde oluşmaması için enjeksiyon bölgeleri arasında sık sık rotasyon yapılmalıdır (Evliyaoğlu vd., 2020).

Ağrı: Subkutan enjeksiyon uygularken dermisin delinmesi ve dermis altındaki adipoz dokuya ilacın verilmesi gerekmektedir. Dermis içerisinde çokça bulunan ağrı reseptörlerinden dolayı subkutan enjeksiyonda hastaların ağrı deneyimi daha fazla olmaktadır.

Hematom: Dermis altında kalan bağ doku içerisinde enjeksiyon sırasında bütünlüğü bozulan damardan sızan kanın oluşturmuş olduğu sert yapıdır (Çiftçi & Avşar, 2016).

Ekimoz: Enjeksiyon sırasında damar bütünlüğü bozulmuş kanın cilt altına yayılması ile oluşan morarma ya da ciltteki renk değişimidir. Büyüklüğü 1-2 mm² ve daha fazla olabilmektedir (Çiftçi & Avşar, 2016).

Lokal komplikasyonların hastalar ve uygulama açısından bazı dezavantajları bulunmaktadır. Bu komplikasyonlar hastalarda beden imajında bozulmalara neden olurken; aynı zamanda hastanın hemşireye olan güvenini de olumsuz yönde etkileyebilmektedir. Sinirler bakımından zengin olan dermisin her enjeksiyonda delinmesi ve bağ dokuya yapılan enjeksiyonda hastalar ağrı deneyimleri. Subkutan enjeksiyon tedavisinin sıklıkla süreklilik gerektirmesinden dolayı tekrarlı enjeksiyonlar sonucu duyulan ağrılar, hastalarda hem uygulamaya hem de hemşirelere karşı olumsuz duyguların gelişmesine neden olabilir. Daha önce subkutan enjeksiyon bölgesinde gelişmiş hematoma ve ekimoz gibi komplikasyonlar hastanın yaşadığı ağrı hissini daha da arttırabilir. Ağrı yaşayan bir kişi daha sonra uygulanacak enjeksiyonlar için korku yaşayarak tedaviyi reddedebilir (Karabey & Karagözoğlu, 2021). Bununla birlikte çeşitli durumlar ağrı şiddetini ve süresini arttırabilir. Bunlar; iğne özellikleri, enjeksiyon bölgesi, enjekte edilen ilacın miktarı, enjeksiyon hızı, verilen ilacın ozmolaritesi, yoğunluğu, pH'sı, enjeksiyon sonrası tampon kullanımı ve diğer kullanılan enjeksiyona yardımcı maddeler olarak ifade edilmiştir (Usach vd., 2019). Subkutan enjeksiyon sonrası

bölgeye yapılan basıncın ağrı ve hasta konforu üzerine etkisini araştıran bir çalışmada; basınç uygulanan enjeksiyon bölgelerinde daha az ağrı deneyimi bildirilirken; hasta konforunun da arttığı ifade edilmiştir (Karabey & Karagözoğlu, 2021). Aynı zamanda subkutan enjeksiyon sonrası bölgeye soğuk uygulama yapılması da hastanın deneyimlediği ağrı düzeyini azaltmaktadır. Sekiz araştırmanın incelendiği bir metaanaliz çalışmasında enjeksiyon sonrası soğuk uygulama yapılan subkutan enjeksiyon bölgelerinde daha düşük derecede ağrı yaşandığı bildirilmektedir. Aynı zamanda morarma oluşumunda azalma tespit edilirken, enjeksiyondan 72 saat sonra moraran bölgenin küçülmesinin anlamlı derecede hızlı olduğu bildirilmiştir (Wang vd., 2020). Kol ve abdominal bölgelerini ağrı bakımından karşılaştırmak amacıyla yapılan bir çalışmada kol bölgesine yapılan subkutan heparin enjeksiyonunun abdomen bölgesine yapılana göre daha fazla ağrı rahatsızlığı verdiği bildirilmiştir (Yılmaz vd., 2016). Yapılan bir çalışmada abdomen bölgesinde umblikusun sağ tarafına 10 sn, sol tarafına 30 sn boyunca subkutan heparin enjeksiyonu uygulanıyor. Çalışmanın sonucunda 30 sn de uygulanan enjeksiyon sonrası ağrının hem şiddetinin hem de süresinin 10 sn de uygulanan enjeksiyona göre daha kısa olduğu bildirilmiştir (Khorshid & Zaybak, 2005).

Heparin karaciğerden salgılanan kanın pıhtılaşmasını önleyen tromboembolitik tedavi ilacıdır (Turaç & Ünsal, 2020). Derin ven trombozunda (DVT) ve pulmoner emboli (PE) de kullanılmaktadır. Heparin uygulamalarında lokal komplikasyonların görülme sıklığı için ciddi sayılar bildirilmektedir. Öyle ki yapılan bir çalışmada heparin enjeksiyonu sonrası lokal komplikasyonlardan biri olan morarmanın %26 ila %90 arasında değiştiği bildirilmiştir (Amaniyan vd., 2020). Subkutan enjeksiyon sonrası morarmayı önlemek için kullanılan en yaygın yöntem soğuk uygulamadır. Soğuk uygulama aynı zamanda ekimoz oluşumunu azaltırken hastanın deneyimlediği ağrı derecesini de azaltmaktadır (Wang vd., 2020). Hastaya uygulanan heparin sonrası bölgede oluşan morarma hastada kaygı, hastanın beden imajında bozulmalara neden olurken aynı zamanda hemşireye olan güvenini de olumsuz yönde etkilemektedir. Bununla beraber tekrarlı enjeksiyonlarda enjeksiyon bölgesinin tekrar kullanılmasına izin vermeyerek enjeksiyon uygulama alanlarını sınırlamaktadır (Amaniyan vd., 2020; Karadağ vd., 2023; Wang vd., 2020). Morarmayı gidermek amacıyla soğuk uygulama yapılması önerilmektedir. Soğuk uygulamanın çeşitli terapötik faydaları vardır ve deri altı heparin enjeksiyonuna bağlı komplikasyonlarını hafifletebilir. Morarma subkutan heparin enjeksiyon uygulamalarında en sık görülen lokal komplikasyon olarak bildirilmektedir (Amaniyan vd., 2020). Kol ve abdominal bölgelerini ekimoz bakımından karşılaştırmak amacıyla uygulanan subkutan antikoagülan tedavi sonrasında kol bölgesinde gelişen ekimozların büyüklüğü 0.82 ± 0.45 cm, abdomen bölgesine uygulanan subkutan heparin enjeksiyonu sonrasında görülen ekimozun büyüklüğü ise 0.65 ± 0.45 cm şeklinde tespit edilmiştir (Yılmaz vd., 2016). Yapılan bir çalışmada abdomen bölgesinde umblikusun sağ tarafına 10 sn, sol tarafına 30 sn boyunca subkutan heparin enjeksiyonu uygulanıyor. Çalışmanın sonucunda 30 sn de uygulanan enjeksiyon sonrası ekimoz görülme oranı 10 sn de uygulanan enjeksiyon sonrası görülen ekimoz oranından daha düşük olduğu bulunmuştur (Khorshid & Zaybak, 2005). Yapılan bir çalışmada subkutan heparin enjeksiyon uygulamasından hemen sonra enjeksiyon bölgesine alüminyum potasyum sülfat doğrudan, K vitamini ve adrenalın pamuğa emdirilerek uygulanmıştır. Abdomene uygulanan subkutan heparin enjeksiyonundan hemen sonra yapılan ek uygulamaların ekimoz ve hematoma gelişimi üzerinde etkisinin olmadığı bildirilmiştir (Dursun & Akpınar, 2014). Enjeksiyon bölgesine uygulanan soğuk uygulamanın ağrı ve ekimoz gelişimi üzerine etkisinin araştırıldığı bir çalışmada; abdomende umblikusun sağ tarafına subkutan heparin enjektion öncesi ve hemen sonrasında iki dakika boyunca soğuk uygulama yapılıyor. Aynı hastanın 24 saat sonra sol tarafına subkutan heparin uygulaması yapılıyor. Enjeksiyondan hemen sonra ağrı, 48 ve 72 saat sonrasında da ekimoz büyüklüğü ölçüldü. Çalışmanın sonucunda yapılan soğuk uygulamanın

hastaların ağrılarını ve ekimoz büyüklüklerini azalttığı bildirilmiştir (Kilic & Midilli, 2017). Yapılan bir diğer çalışmada subkutan heparin enjeksiyonu öncesinde vapocooland sprey (soğuk sprey) uygulanmış ve ardından enjeksiyon uygulaması gerçekleştirilmiştir. Enjeksiyondan hemen sonra ağrı skalası değerlendirilirken 48 saat sonrasında ekimoz büyüklüğü ölçülmüştür. Çalışmanın sonucunda algılanan ağrı düzeyi düşerken ekimoz açısından soğuk uygulanan bölge ile uygulanmayan bölge arasında fark saptanmadığı bildirilmiştir (Unal vd., 2021).

Basınç uygulama: enjeksiyon sonrası enjeksiyon bölgesine yapılan basıncın kanın geri kaçmasını engelleyerek morarmanın gelişmesini önlemektedir (Karadağ vd., 2023). Basınç süresi ile yapılan bazı çalışmalar bulunmakla beraber süre konusunda bir fikir birliği bulunmamıştır. Yapılan bir çalışmada yaşlı bireylere subkutan enjeksiyonla uygulanan aşı öncesi enjeksiyon bölgesine baş parmakla 10 basınç uygulanmış ve sonra aşı yapılmıştır. Çalışmanın sonucunda subkutan aşı öncesi yapılan basıncın algılanan ağrı düzeyleri bakımından gruplar arasında herhangi bir fark saptanmamıştır (Nakashima vd., 2013). Subkutan heparin enjeksiyon sonrası enjeksiyon bölgesine uygulanan bir dakikalık basıncın ekimoz ve hematoma gelişimi üzerine etkisinin araştırıldığı bir çalışmanın sonucunda; basınç uygulanan grupta ekimoz ve hematoma görülme oranı basınç uygulanmayan gruba göre anlamlı düzeyde daha düşük bulunmuştur (Çit & Şenturan, 2018). Yapılan bir diğer çalışmada subkutan heparin enjeksiyonundan hemen sonra 10 ve 60 sn süre ile kuru pamuk ile bastırmanın ağrı ve morarma üzerine etkisi incelenmiştir. Çalışmanın sonucunda morarma ve ağrı bakımından uygulanan basınç süresinin fark etmediği bildirilmiştir. Ayrıca çalışmanın sonucunda beden kitle indeksinin ve kadın cinsiyet faktörlerinin ağrı ve morarma açısından gruplar arasında anlamlı fark olduğu bildirilmiştir (Yılmaz vd., 2020).

Subkutan Enjeksiyon Uygularken Dikkat Edilmesi Gereken Hususlar

- Enjeksiyon uygulama hazırlığı yapılmadan önce eller yıkanmalıdır (Kaya & Palloş, 2019).
- Enjeksiyon tepsisi hazırlanırken ilaçlar hataya yer vermeyecek şekilde yerinden alırken, tepsiye yerleştirilirken hemşire tarafından kontrol edilmelidir.
- Enjeksiyon uygulanacak hastanın kimlik bilgileri kontrol edilmelidir.
- Hemşireler için önemli bir etik kod olan “özerkliğe saygı” ilkesi gereğince hastadan enjeksiyon uygulamak için sözel izin alınmalıdır.
- Enjeksiyon uygulanmadan önce hastaya uygun pozisyon verilmelidir (abdomenden uygulanacaksa supine pozisyon, koldan ve uyluktan yapılacaksa fowler ya da semifowler pozisyon verilebilir, dorsogluteal ya da skapula altından yapılacaksa hastaya prone pozisyon verilmelidir).
- Enjeksiyon bölgesinin asepsisinin sağlanması için alkollü pamuk ile 2-2,5 cm çapında dairesel hareketlerle enjeksiyon alanı silinmeli ve cilt üzerinde kalan alkolün kuruması beklenmelidir.
- Enjektör kalem tutar gibi tutulması ve kullanıma hazır enjektör ise içindeki hava çıkarılmamalıdır.
- Enjeksiyon uygulanacak doku pasif el ile kavranmalı ve aktif el ile enjektör 90 derecelik bir açı ile dokuya girmelidir.
- Ekimoz, hematoma ve ağrı gelişmemesi için iğnenin doku içindeki hareketi en aza indirilmeli, iğnenin giriş açısı ile geri çekilmelidir.
- İlaç verme süresi boyunca hemşire ona (10) kadar saymalıdır.
- İğnenin doku içinden çekilmesinden hemen sonra 10 sn boyunca kuru pamukla enjeksiyon alanına başparmakla bası uygulanmalı, fakat masaj yapılmamalıdır.
- Enjeksiyon sonrasında eller yıkanmalı, doğru kayıt tutulmalı ve doğru yanıt gözlemlenmelidir (Çiftçi & Avşar, 2016; Kaya & Palloş, 2019).

- Enjeksiyon uygularken enjeksiyon bölgeleri arasında mutlaka rotasyon uygulanmalıdır. Bir enjeksiyon bölgesi en erken bir ay sonra tekrar kullanılmalıdır.
- Eğer aynı bölge subkutan enjeksiyon uygulamasında kullanılacaksa en son yapılan enjeksiyon noktası ile yeni yapılacak enjeksiyon noktası arasında ya 2,5 cm mesafe olmalı ya da iki nokta arasında bir parmak boşluk bırakılmalıdır.
- Enjeksiyon bölgesi seçiminde; bölgede kızarıklık, lezyon, ısı artışı, kemik çıkıntısı gibi yağı ve durumlar olmamalıdır (Torun & Mutluay, 2017).
- Subkutan enjeksiyonla en fazla 0,5-1 ml miktarında suda çözünebilen ilaçlar verilmelidir (Çit & Şenturan, 2018; Kaya & Palloş, 2019).
- Enjeksiyon sonrası bölgeye masaj yapılmamalı, tırnak üzeri beyazımsı olacak şekilde pamukla bastırılmalıdır (Çiftçi & Avşar, 2016).
- Kullanıma hazır enjektörle ya da iğne uzunluğu 13 mm olan enjektörle enjeksiyon uygulanırken 90°'lik açı ile dokuya girilmelidir (Çiftçi & Avşar, 2016).
- Enjeksiyon sonrası ilacın geri kaçmaması için başparmakla enjeksiyon bölgesine basınç uygulanmalıdır.
- Enjektör seçiminde bireyin beden kitle indeksi dikkate alınmalıdır. Zayıf bireylerde cilt dokusu 5 mm kadar kavranabiliyorsa 90° derece ile; 2,5 mm kadar kavranabiliyorsa 45°'lik açı ile dokuya girilmelidir. Beden kitle indeksi normal olan bireylerde 13 mm'lik iğne uzunluğu ile 90°'lik açıyla subkutan enjeksiyon uygun şekilde yapılmış olur (Kadiyala vd., 2014; Wang vd., 2020).
- Düşük Molekül Ağırlıklı Heparin (LMWH) Uygulaması sırasında doku kavranmamalıdır (Kaya & Palloş, 2019).
- Kullanıma hazır enjektör ile LMWH enjeksiyonu yapılacaksa enjektör içerisindeki hava çıkarılmamalıdır. Enjektör içerisindeki hava doku içerisine veriler ilacın geri kaçmasını önler. Buna hava kilidi tekniği denir.
- LMWH enjeksiyonu için en uygun bölge abdomendir .
- İnsülin enjeksiyonu için en uygun bölge üst kol dış yan kısmıdır (Evliyaoğlu vd., 2020).

Kendi Kendine Subkutan Enjeksiyon Uygulama Çalışmaları

Bazı durumlarda tedavinin evde hasta tarafından devam ettirilme gerekliliği vardır. Kontraseptif yöntemi olarak tercih edilen ilaçların kullanımında, insülin kullanım gerekliliğinin olması durumunda ya da antikoagülan tedavisinin sürekliliğinde kendi kendine subkutan enjeksiyon uygulaması eğitimi verilerek evde devam etmesi beklenmektedir. Her invaziv girişimde olduğu gibi subkutan enjeksiyon uygulamasında da bazı komplikasyonlar görülebilmekte ve kendi kendine enjeksiyon uygulayan bireylerin bu komplikasyonlarla başa çıkmasını bilmesi gerekmektedir. Ancak her zaman bu mümkün olmamaktadır. Yapılan bir çalışmada kendi kendine enjeksiyon uygulaması yapan bireylerin karşılaştıkları zorluklar; acının yaşanacağını bilmeye bağlı korku yaşaması, canının yanması, uygulama tekniğinde hataların olduğu, enjeksiyon bölgesindeki fonksiyonel değişiklikler hakkında bilgi eksikliği, kan şekere göre insülin miktarını ayarlayabilme şeklinde bildirilmiştir (Da Costa vd., 2023).

Subkutan enjeksiyon uygulamasının kendi kendine yapılabilmesi için en uygun bölgeler üst kolun dış yan yüzü, abdomen bölgesi ve femur ön ve yan yüzüdür. Subkutan enjeksiyon için kullanılan dorsogluteal ve skapula altı kendi kendine enjeksiyon uygulaması için uygun değildir. Subkutan enjeksiyon bölgesinde lipodistrofi, ekimoz, hematoma gibi komplikasyonların görülmesi subkutan enjeksiyon bölgelerini sınırlamakta, bu komplikasyonların geliştiği bölgeye zorunlu yapılan enjeksiyonlarda hastanın yüksek düzeyde ağrı deneyimlemesi, tedaviyi bırakmasına neden olabilmektedir. Kendi kendine subkutan enjeksiyon uygulayan bireylerde normal anatomik yapı gereği bir sınırlama gelmektedir.

Normal anatomik yapı gereği ulaşılabilen enjeksiyon alanlarında yanlış kullanım sonucu alan daralmasının yaşaması ve fazla rotasyon yapılamaması söz konusu komplikasyonların daha fazla oranda deneyimlenmesi gerekmektedir (Torun & Mutluay, 2017). Bu komplikasyonlarla karşılaşılabilmesi için kendi kendine subkutan enjeksiyon uygulaması yapacak bireylere verilecek eğitim detaylı düşünülmeli, iyi planlanmalı ve taburculuk sonrası hastanın uygulamaları takip edilmelidir. Özellikle taburculuk sonrası hastanın uygulamaları ve komplikasyon takibi için hemşire navigasyon programının kullanılması önerilebilir.

Son yıllarda ağrıyı azaltmak ve ım enjeksiyondan kaçınmak için iğne boylarında kısıltma ve çaplarında daralmaya gidilmiştir. Burada önemli olan cilt altı yağ doku kalınlığının yanı sıra bireysel enjeksiyon bölge farklılıklarının da dikkate alınması gerekmektedir. Ayrıca enjeksiyon uygularken cinsiyet ve enjeksiyon faktörü (deri kalınlığı, deri kıvrımı) dikkate alınmalıdır. Derin yapılan bir subkutan enjeksiyonun kan glikoz seviyesinin optimum seviyede tutulmasında yüzeysel yapılan subkutan insülin enjeksiyonuna göre sorunların oluşabileceği bildirilmektedir (Ludescher vd., 2011).

Kendi kendine subkutan enjeksiyon yöntemi ile kontraseptif uygulayan çalışmaları inceleyen bir metaanalizde sadece iki çalışmada lokal komplikasyonlar ve gebelik bildirilirken, kendi kendine enjeksiyona devam durumu bakımından uygulamayı bırakma bildirilmemiştir (Kennedy vd., 2019).

Not: kendi kendine enjeksiyon uygulaması yapan bireyler özellikle insülin uygulamasında sağlık çalışanları ve aileler tarafından; fazla doz kullanmaya bağlı intihar girişimi açısından yakından takip edilmelidir. DM 'li bireylerin özellikle ek bir psikiyatrik rahatsızlığı varsa fazla doz kullanma yöntemi ile intihar girişiminde bulunabilecekleri bildirilmiştir (Assad vd., 2023). Subkutan heparin kullanımı için intihar girişimini rapor eden çalışmalara literatürde rastlanılmamıştır. Subkutan heparin uygulamasını kendi kendine uygulayan bireylerin intihar girişimleri açısından değerlendirilmesi, ek psikiyatrik hastalıklarının olup olmadığı gibi durumları belirlemek amacıyla geniş çaplı araştırmalar planlanması önerilebilir.

Sonuç ve Öneriler

İlacın deri altındaki gevşek bağ dokusuna yapılmasını ifade eden subkutan enjeksiyon, hemşirelik uygulamalarında sıklıkla kullanılan invaziv bir girişimdir. Sunkutan enjeksiyon uygulamasında sistemik komplikasyonların yanı sıra sıklıkla ekimoz, hematoma, lipodistrofi, lipohipertrofi ve ağrı gibi lokal komplikasyonlar görülmektedir. Subkutan enjeksiyon için uygun enjeksiyon bölgeleri üst kolun dış yan yüzü, abdomende umblikusun 5 cm çapı dışında kalan alan, femurun ön ve yan kısımları, dorsogluteal bölge ve skapula altıdır. Sıklıkla kullanılan subkutan enjeksiyon bölgelerinin (abdomen, uyluk, üst kolun dış yan yüzeyi) sınırları ve referans aralıkları net bir şekilde belirlenirken aynı kriterler subkutan enjeksiyon bölgesi olarak önerilen skapula için geçerli değildir. Bu bölgenin nasıl tespit edileceği, belirli referanslarının olup olmadığı ya da subkutan doku kalınlığının ne kadar olduğuna dair bir bilgiye literatürde rastlanılmamıştır. Konuyla ilgili deneysel çalışmaların planlanması önerilebilir.

Subkutan heparin kullanımı için intihar girişimini rapor eden çalışmalara literatürde rastlanılmamıştır. Subkutan heparin uygulamasını kendi kendine uygulayan bireylerin intihar girişimleri açısından değerlendirilmesi, ek psikiyatrik hastalıklarının olup olmadığı gibi durumları belirlemek amacıyla geniş çaplı araştırmalar planlanması önerilebilir.

Kaynakça

- Akkuş, O., Oğuz, A., Uzunlulu, M., & Kızılgül, M. (2012). Evaluation of skin and subcutaneous adipose tissue thickness for optimal insulin injection. *J Diabetes Metab*, 3(8), 2-5.
- Amanian, S., Ghobadi, A., & Vaismoradi, M. (2020). Cold application on bruising at the subcutaneous heparin Injection site: A systematic review and meta-analysis. *SAGE Open Nursing*, 6, 2377960820901370. <https://doi.org/10.1177/2377960820901370>
- Assad, M. A., Alawami, F. A., Khatem, R. S. A., Daif, Z. Y. A., Alrumaih, Z. A., & Menezes, R. G. (2023). Suicide and attempted suicide by insulin: A systematic review. İçinde *F1000Research* (ss. 1-19). <https://doi.org/10.12688/f1000research.129331.1>
- Çiftçi, B., & Avşar, G. (2016). Subkütan heparin uygulamalarında bölge seçimi. *ACU Sağlık Bil Derg*, 2017(4), 192-197.
- Çit, N., & Şenturan, L. (2018). Pressure application to prevent bruising in subcutaneous heparin injection. *International Journal of Health Sciences*, 8(4), 159-165.
- Çoban, G. İ., Çoban, M. K., & Yurdagül, G. (2017). Paralizi ve enjeksiyon uygulamaları. *Balıkesir Sağlık Bilimleri Dergisi*, 6(1), 38-42.
- Da Costa, A. K. G., De Azevedo Pereira, J. V. G., Júnior, S. S. F., De Oliveira Costa, R. R., & Amorim, É. G. (2023). Difficulties presented by patients with diabetes in self-administration of insulin: Scoping review. *Rev Med Minas Gerais*, 33, 1-12.
- Demircan, B., & Karabacak, B. G. (2020). Subkutan antikoagülan alan hastalarda karın ve kol bölgelerindeki hematoma gelişimi ve ağrı şiddetinin incelenmesi. *Cumhuriyet Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Dergisi*, 5(2), 60-72.
- Dursun, M., & Akpınar, R. B. (2014). The effect of topical applications performed after subcutaneous heparin injection on development of bruise and hematoma. *Sisli Etfal Hastanesi Tip Bulteni / The Medical Bulletin of Sisli Hospital*, 48(4), 296-302. <https://doi.org/10.5350/SEMB.20140501092103>
- Evliyaoğlu, O., Piron, Ö., Baş, V. N., Akyürek, N., & Yılmaz, S. (2020). Diyabet yönetimi. İçinde *Çocukluk çağı diyabeti eğitimci rehberi* (ss. 10-25). Alban Tanıtım.
- Gentile, S., Strollo, F., Ceriello, A., Gentile, S., Botta, A., Cucco, L., De Rosa, N., De Riu, S., Garrapa, G., Gentile, L., Grassi, G., Lalli, C., Lo Grasso, G., Marcone, T. M., Sudano, M., Tatti, P., Tonutti, L., Chiandetti, R., & On behalf of the AMD-OSDI Injection Technique Study Group. (2016). Lipodystrophy in insulin-treated subjects and other injection-site skin reactions: Are we sure everything is clear? *Diabetes Therapy*, 7(3), 401-409. <https://doi.org/10.1007/s13300-016-0187-6>
- Gibney, M. A., Arce, C. H., Byron, K. J., & Hirsch, L. J. (2010). Skin and subcutaneous adipose layer thickness in adults with diabetes at sites used for insulin injections: İmplications for needle length recommendations. *Current Medical Research and Opinion*, 26(6), 1519-1530. <https://doi.org/10.1185/03007995.2010.481203>
- Kadiyala, P., Walton, S., & Sathyapalan, T. (2014). Insulin induced lipodystrophy. *British Journal of Diabetes*, 14(4), Article 4. <https://doi.org/10.15277/bjdvd.2014.036>
- Karabey, T., & Karagözoğlu, Ş. (2021). The effect of manual pressure after subcutaneous injection on pain and comfort levels. *Journal of Vascular Nursing*, 39(4), 134-139. <https://doi.org/10.1016/j.jvn.2021.09.003>

Karadağ, S., Aydınli, A., Yilmaz, C., & Tutar, N. (2023). Effect of cold application and compression on pain and bruising in subcutaneous heparin injection. *Journal of Vascular Nursing*, 41(1), 22-26. <https://doi.org/10.1016/j.jvn.2023.01.002>

Kaya, N., & Palloş, A. (2012). Parenteral ilaç uygulamaları. İçinde *Hemşirelik Esasları Hemşirelik Bilimi ve Sanatı* (Pasifik Ofset, s. 776). Akademi Basın ve Yayıncılık.

Kaya, N., & Palloş, A. (2019). İlaç yönetimi: Parenteral ilaç uygulamaları. İçinde *Hemşirelik Esasları Bilgiden uygulamaya: Kavramlar-ilkeler-beceriler* (Orient Basım, C. 2, s. 668). Akademi Basın ve Yayıncılık.

Kennedy, C. E., Yeh, P. T., Gaffield, M. L., Brady, M., & Narasimhan, M. (2019). Self-administration of injectable contraception: A systematic review and meta-analysis. *BMJ Global Health*, 4(2), e001350. <https://doi.org/10.1136/bmjgh-2018-001350>

Khorshid, L., & Zaybak, A. (2005). Subkutan heparin uygulamasında ilacın verilmiş süresinin ekimoz, hematoma ve ağrı üzerine etkisinin incelenmesi. *Ege Tıp Dergisi*, 44(2), Article 2.

Kilic, E. K., & Midilli, T. S. (2017). Effects of cold application on pain and bruising complications associated with subcutaneous heparin in intensive care patients. *International Journal of Health Sciences & Research*, 7(9), 173-183.

Ludescher, B., Rommel, M., Willmer, T., Fritsche, A., Schick, F., & Machann, J. (2011). Subcutaneous adipose tissue thickness in adults – correlation with BMI and recommendations for pen needle lengths for subcutaneous self-injection. *Clinical Endocrinology*, 75(6), 786-790. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.2011.04132.x>

Nakashima, Y., Harada, M., Okayama, M., & Kajii, E. (2013). Analgesia for pain during subcutaneous injection: Effectiveness of manual pressure application before injection. *International Journal of General Medicine*, 6, 817-820. <https://doi.org/10.2147/IJGM.S50125>

Sim, K. H., Hwang, M. S., Kim, S. Y., Lee, H. M., Chang, J. Y., & Lee, M. K. (2014). The appropriateness of the length of insulin needles based on determination of skin and subcutaneous fat thickness in the abdomen and upper arm in patients with type 2 diabetes. *Diabetes & Metabolism Journal*, 38(2), 120-133. <https://doi.org/10.4093/dmj.2014.38.2.120>

Torun, S., & Mutluay, Ş. D. (2017). Applicability of calf subcutaneous tissue to subcutaneous injection in young adults. *Applied Nursing Research*, 34, 66-69. <https://doi.org/10.1016/j.apnr.2017.02.002>

Turaç, N., & Ünsal, A. (2020). Düşük molekül ağırlıklı heparin uygulaması. *Journal of Anatolia Nursing and Health Sciences*, 23(1), 169-175. <https://doi.org/10.17049/ataunihem.553871>

Unal, N., Tosun, B., Aslan, O., & Tunay, S. (2021). Effects of vapocoolant spray prior to SC LMWH injection: An experimental study. *Clinical Nursing Research*, 30(2), 127-134. <https://doi.org/10.1177/1054773818825486>

Usach, I., Martinez, R., Festini, T., & Peris, J.-E. (2019). Subcutaneous injection of drugs: Literature review of factors influencing pain sensation at the injection site. *Advances in Therapy*, 36(11), 2986-2996. <https://doi.org/10.1007/s12325-019-01101-6>

Wang, H., Guan, J., Zhang, X., Wang, X., Ji, T., Hou, D., Wang, G., & Sun, J. (2020). Effect of Cold Application on Pain and Bruising in Patients With Subcutaneous Injection of Low-Molecular-Weight Heparin: A Meta-Analysis. *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis*, 26, 1076029620905349. <https://doi.org/10.1177/1076029620905349>

Yılmaz, D., Düzgün, F., Durmaz, H., Çinar, H. G., Dikmen, Y., & Kara, H. (2020). The effect of duration of pressure on bruising and pain in the subcutaneous heparin injection site. *Japan Journal of Nursing Science*, 17(3), e12325. <https://doi.org/10.1111/jjns.12325>

Yılmaz, D. U., Korhan, E. A., Yönt, G. H., Dikmen, Y., Düzgün, G., & Erem, A. (2016). İki farklı bölgeye uygulanan subkutan enjeksiyonun ağrı ve ekimoz oluşumuna etkisi. *İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Dergisi*, 1(3), Article 3.

Rotator Manşet Yaralanmaları ve Tedavisi

Yunus Emre KABAN¹

Büşra GÜRÇAY²

Halit ÇELİK³

Giriş

Rotator manşet yaralanmaları omuz ekleminde sık görülen rahatsızlıklardan biridir. Rotator manşeti oluşturan kaslar omuz ekleminin rotasyon hareketini sağlarken aynı zamanda omuz stabilizasyonunu da sağlamaktadırlar. Bir denge içinde olan bu durum farklı dış etkenlerden kaynaklı bozulabilmektedir (Tashjian, 2012). Akut travma ya da tekrarlayan mikro travmaların oluşturduğu harabiyet rotator manşet yaralanmalarına sebep olabilmektedir. Artan yaşla birlikte insidansını artmaktadır. Ancak genç ve sporcularda da akut travma sonrasında meydana gelebilmektedir (Chakravarty & Webley 1993, Tempelhof, Rupp & Seil 1999, Tashjian 2012). Rotator manşet yaralanmasına maruz kalan kişilerde şiddetli omuz ağrısı, omuz instabilitesi, hareket kısıtlılığı, yaşam kalitesinde azalma ve psikolojik bozukluklar görülebilmektedir (Littlewood, May & Walters 2013).

Rotator manşet yaralanmalarında hasta genellikle şiddetli omuz ağrısı ile kliniğe başvurmaktadır. Ağrı tanı da önem arz etmektedir. Başka bölgelerden kaynaklı (servikal) ağrılar ile karıştırılabilmektedir. Ağrının lokalizasyonuna bağlı olarak ayırıcı testler yapılmalıdır. Bu testler rotator kaslardan hangisinde hasar olduğunu anlamak açısından önemlidir. Bu ön değerlendirmeden sonra somut kanıt görmek açısından görüntüleme araçları kullanılmaktadır. Görüntüleme yöntemi olarak konvansiyonel röntgen, ultrasonografi, manyetik rezonans (MR) ve bilgisayarlı tomografi (BT) kullanılmaktadır (Bernageau, 1990).

Rotator manşet yaralanmalarının tedavisinde konservatif ve cerrahi yöntemler kullanılmaktadır. Tedavi yöntemi hala bir tartışma konusu olarak devam etmektedir. Hastanın yaşına, yırtığın türüne ve derecesine bağlı olmakla birlikte konservatif tedavi tercih edilmektedir. Konservatif tedavi uygulanırken eğer hastanın ağrısında, hareket kısıtlılığında artma ya da yırtıkta iyileşme görülüyorsa cerrahi tedaviye geçilmektedir (Lapner ve ark., 2022).

Rotator manşet kaslarının anatomisi

Rotator manşet kasları Skapula'dan başlayıp Humerus'un tüberkülüm majus ve minus'a yapışmaktadır. Fonksiyon olarak omuz eklemine rotasyon hareketi yaptırmaktadırlar. Omuz kapsülü ve ligamentlere ek olarak omuz ekleminin stabilizasyonunu sağlamaktadırlar. Rotator manşet kasları dört adettir (Şekil 1).

Subskapularis kası: Skapulanın ön yüzünden başlayarak humerusun tüberkülüm minus yapışır. Nervus subskapularis tarafından inerve edilir. Omuz eklemine ön taraftan katettiği için omuza iç rotasyon hareketi yaptırırken aynı zamanda omuz eklemine önden stabilize etmektedir.

¹ Araştırma Görevlisi, Sakarya Uygulamalı Bilimler Üniversitesi

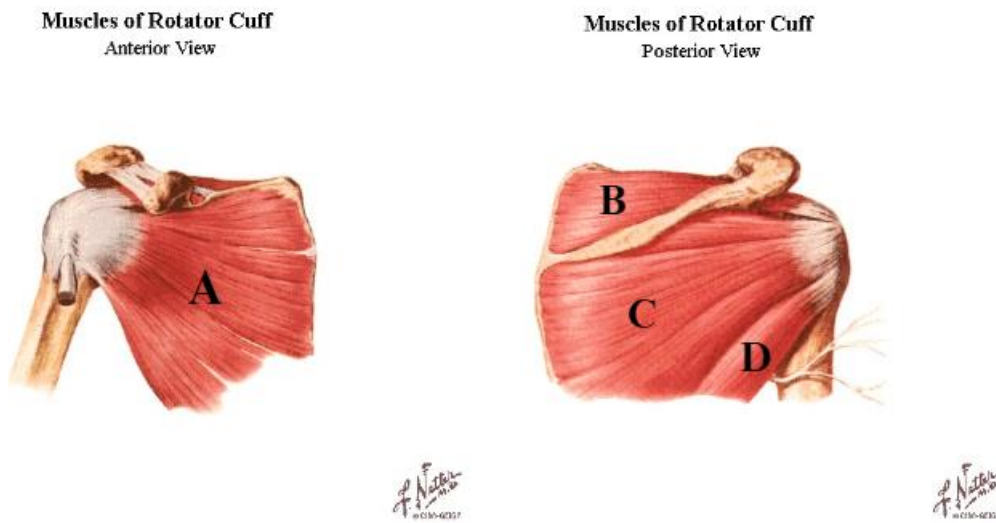
² Araştırma Görevlisi, Sakarya Uygulamalı Bilimler Üniversitesi

³ Araştırma Görevlisi, Sakarya Uygulamalı Bilimler Üniversitesi

Supraspinatus kası: Fossa supraspinatustan başlayarak akromiyonun altından geçerek glenohumeral eklemin arkasından geçtikten sonra tüberkülüm majusa da sonlanır. Nervus supraspinatus siniri tarafından inerve olmaktadır. Yerleşim şekli dolayısıyla omuz eklemine ilk 15° abduksiyon ve dış rotasyon hareketi yaptırmaktadır. Omuz abduksiyonu sırasında humerus başının aşağı doğru kaymasını engelleyerek stabilizasyon sağlamaktadır.

İnfraspinatus kası: Fossa infraspinatustan başlayarak glenohumeral eklemi arkadan çaprazlayarak tüberkülüm majusa tutunmaktadır. Nervus supraspinatus siniri tarafından inerve olmaktadır. Omuz eklemine dış rotasyon yaptırır.

Teres minör kası: Skapulanın dış kenarından infraspinatus kasının altından başlar ve humerus başını arkadan çaprazlayarak tüberkülüm majusa yapışmaktadır. Nervus axillaris tarafından inerve olmaktadır. Omuz eklemine dış rotasyon yaptırmaktadır (Arifoğlu, 2021).



Şekil 1. Rotator Manşet Kasları: A: M. Subskapularis; B: M. Supraspinatus; C: M. İnfraspinatus; D: M. Teres Minör (Frank, 2019)

Biyomekanik

Rotator manşet kasları omuz stabilizasyonu açısından önemlidir. Omuz eklemine hareketinde deltoid kası humerus başına yukarı doğru kuvvet uygularken rotator manşet kasları aşağı doğru kuvvet uygulamaktadır. Supraspinatus kası humerus başının aşağı doğru kaymasını engelleyerek stabilizasyon sağlamaktadır. Diğer kaslar ise rotasyon yapılırken stabilizasyon sağlamaktadır (Parsons, 2002).

Rotator manşet kasları omuz eklemine biyomekaniği açısından önemlidir. Bu kaslarda meydana gelecek hasar omuz eklemine fonksiyon kaybına günlük yaşam aktivitelerinde azalmaya sebep olabilmektedir. Bu kaslarda ya da tendonlarında meydana gelecek hasarlar cerrahi olarak onarılmalıdır (Sheehan, Hartzler & Burkhart, 2018).

Tanı

Rotator manşet yaralanması olan hastalarda ilk bulgu ağrıdır. Genellikle artmış ağrı, omuz eklem hareketliliğinde kısıtlılık ve güçsüzlük ile kliniğe başvurulmaktadır. Hastanın hikayesi ve yaralanma geçmişi önemlidir. Hastalığın kaynağı irdelenmelidir. Sebep olan etken aşırı zorlama, ters hareket ve travma olabilir. Sebep sorgulandıktan sonra alınan bilgiler doğrultusunda hareket edilmelidir.

Anamnez alındıktan sonra fizik muayeneye başlanılmalıdır. Fizik muayenede inspeksiyon ve palpasyon ile omuz ve çevresi incelenmelidir. İnspeksiyonda ilk olarak sağlam olan karşı omuz ile karşılaştırılma yapılmalı omuz yüksekliği, atrofi ve deri karşılaştırılmalıdır. Daha sonra omuz çevresi kaslardan deltoid ve rotator kaslar incelenip atrofi ya da patolojik bir durum olup olmadığı incelenmelidir. İnspeksiyonun ardından palpasyona geçilmektedir.

Palpasyon da ağrıyan bölge ve ağrının ilerleyişi takip edilmelidir. Başka bölgelerden yansıyan ağrılar ve problemler ekarte edilmelidir. Rotator manşet yaralanmaları biceps patolojileri ve aksiller bölge sorunları ile karıştırılabilir o yüzden palpasyon yapılırken bu durumlar göz önünde bulundurulmalıdır.

İnspeksiyon ve palpasyon yapıldıktan sonra hasarın kaynağını bulabilmek adına her bir rotator manşet kasına uygun olan test yapılarak hangi kasta sorun olduğu anlaşılmaya çalışılmaktadır.

Supraspinatus kas testi: Supraspinatus kas testi klinikte “jobe testi” ya da “empty can” testi olarak da bilinmektedir. Hasta kolunu 90° ye yukarı kaldırır. Kolunu maksimum iç rotasyona getirerek başparmağı yere bakacak şekilde tutar. Bu pozisyonda test yapan kişi tarafından aşağı yönlü kuvvet uygulanır. Hastanın kolunu dirence karşı tutamaması veya ağrı hissetmesi durumunda test pozitif sonuçlanır. Bu durum da supraspinatus kasında veya tendonunda bir patoloji olduğunu düşündürmektedir (Gillooly, Chidambaram & Mok, 2010).

Subskapularis kas testi: Subskapularis kas testinde klinikte en sık kullanılan test “Gerber” testidir. Hasta elini kalça ve lumbal bölgeye denk gelecek şekilde bu pozisyona getirir. Koluna uygulanan dirence karşı kolunu lumbal bölgeden ayırmaya çalışır. Bu hareketi yaparken ağrı hisseder ya da yapamazsa test pozitifdir. Subskapularis yaralanmasına işaret etmektedir (Razmjou, 2019).

Teres minör kas testi: Teres minör kas testinde sıklıkla “Hornblower” borazancı testi uygulanır. Hastanın kolu 90° abduksiyona ve 90° eksternal rotasyona götürüldüğünde hasta kolunu bu pozisyonda tutamaz ise test pozitifdir (Pandey, 2021).

Kliniğe başvuran hastalara yapılan fizik muayene hastalık ve hangi kasta yaralanma olduğu hakkında bilgi vermektedir. Ancak ayırıcı tanı ve emin olmak adına görüntüleme yöntemlerine başvurmak gerekebilir. Görüntüleme yöntemi olarak konvansiyonel röntgen, ultrasonografi, manyetik rezonans (MR) ve bilgisayarlı tomografi (BT) kullanılmaktadır.

Konvansiyonel röntgende omuz eklemine meydana gelen subakromial daralma, kistik oluşumlar ve osteofitler, dejeneratif değişiklikler ve akromion yapısı görülebilmektedir. Yapılan röntgen ve fizik muayene birleşerek tanı koyulabilir. Röntgende görülebilecek bu değişiklikler impingment ve rotator manşet yaralanmasını ayırma da önemlidir.

Ultrasonografi kullanılmakla birlikte tam tanı koymak için genellikle yeterli kalmamaktadır. Bu yüzden MR günümüzde en sık tercih edilen tanı yöntemidir. MR’ da omuz eklemine meydana gelen hasar tam anlamıyla görülebilmektedir. Eklem ve kaslardaki hasarın tespiti ve yapılacak tedavi için yol göstermektedir. BT rotator manşet yaralanmasının derecesini görmek açısından önemlidir.

Rotator manşet sınıflandırmasında yırtığın tipine, oluş zamanına, tendon yapısına ve büyüklüğüne göre sınıflandırma mevcuttur. Tüm bu parametreleri en çok kapsayan sınıflandırma “Patte” sınıflandırmasıdır (Patte, 1990) (Tablo 1).

Tablo 1. Patte 'nin Rotator Manşet Yaralanmalarının Sınıflandırılması

Yırtılma Derecesi	Sagittal Plandaki Yırtığın Topografisi	Frontal Plandaki Yırtığın Planlanması
Grup 1: Sagittal düzlemde 1 cm'den küçük kısmi yırtıklar veya tam kapsamlı yırtıklar a: Derin, kısmi yırtık b: Yüzeyel yırtık c: Küçük tam yırtık	Segment 1: Subskapularis kasının yırtılması	Seviye 1: Kas tutunma yerine yakın güdük
	Segment 2: Korakohumeral tendonun yırtılması	
	Segment 3: İzole olarak supraspinatus kasının yırtılması	
Grup 2: Supraspinatus kasının tamamının yırtılması	Segment 4: Supraspinatus kasının tamamını ve infraspinatus kasının yarısının yırtılması	Seviye 2: Humerus başına yakın seviyede güdük
Grup 3: Birden fazla tendon yırtılmasını içeren yırtıklar	Segment 5: Supraspinatus ve infraspinatus kaslarının ikisinin de yırtılması	Seviye 3: Glenoid birleşkeye yakın güdük
Grup 4: Sekonder Osteoartrit ile birlikte tam kat yırtık	Segment 6: Subskapularis, supraspinatus ve infraspinatusun kaslarının üçünün de yırtılması	

Rotator manşet yaralanması tedavisi

Rotator manşet yaralanmalarında konservatif tedavi, medikal tedavi ve cerrahi yöntemler kullanılmaktadır. Tedavi yöntemi seçilirken rotator manşet kaslarında meydana gelen yırtığın derecesi, sıkışmanın varlığı hangi kasların etkilenim gösterdiğine bakılması gerekmektedir. Yırtık derecesinin küçük olduğu ya da sadece sıkışmanın olduğu durumlarda konservatif olarak fizik tedavi uygulaması ve medikal tedavi uygulanırken yırtık derecesinin fazla olması, tam kat yırtık olması ya da birden fazla yırtık bulunması durumunda cerrahi tedavi tercih edilmektedir (Ryösa, 2017).

Rotator manşet yaralanmalarının tedavisinde ilk amaç omuz çevresi kasların güçlendirilmesini sağlamak, stabilizasyon artırmak, koordinasyonu sağlamak ve omuz eklem hareket açıklığını eski haline getirmektir. Fizik tedavide hastalara genellikle yüzeyel sıcaklık ajanları, ultrason, tens ve egzersiz programı uygulanmaktadır. Egzersiz programı aktif eklem hareketi, germe, kuvvetlendirme ve postür egzersizlerini içermektedir. Bu egzersizlere ek olarak spesifik egzersizler olan Codman egzersizleri, Duvar ark egzersizleri, Wand egzersizleri, Proprioseptif nöromuskuler fasilasyon teknikleri kullanılmaktadır. Bu amaçla yapılan tedaviler doğrultusunda 3 ay içerisinde eski hareket açıklığını sağlamaktır. 3 ay içerisinde hedeflenen açıklığa kavulmamış ise ya da tekrarlayan ağrılar mevcut ise ya da masif yırtıklar görülüyor ise cerrahi seçenek değerlendirilmektedir (Osborne, 2016).

Medikal tedavi olarak nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar kullanılmaktadır. Konservatif tedavi uygulanırken tedavi yanıt vermediği durumlarda subakromiyal bölgeye enjeksiyon tedavileri uygulanmaktadır. Genellikle trombositten zengin plazma ya da kök hücre uygulanmaktadır. Bazı hastalarda parsiyal yaralanmalarda ağrının azalması için Sodyum hiyalüronat kullanılmaktadır. Konservatif tedavi, medikal tedavi ve enjeksiyonlar sonucunda

istenilen sonucun alınamaması ya da yırtığın durumu cerrahi tedavinin kullanılmasını gerektirebilmektedir. Tüm müdahalelere rağmen hastanın ağrısının devam etmesi ve eklem hareket açıklılığının kısıtlı kalması durumlarında uygulanır (Gialanella & Bertolinelli, 2013).

Cerrahi tedavide son yıllarda artroskopik debridman daha çok tercih edilmektedir. Bu yöntemde hasta minimal bir kesi ile kamera yardımıyla ameliyat gerçekleştirilir. Diğer cerrahi yöntemlere göre daha az invazif işlem içermesi ve daha az hasar verdiği için iyileşme süresi daha kısa sürmekle birlikte günlük hayata dönüş de hızlanmaktadır. Artroskopik debridman ile birlikte hastalara subakromiyal dekompresyonda yapılmaktadır. Bu cerrahi yöntemde akromiyon altında bulunan bursa ve kemik parçası çıkarılmaktadır. Bu sayede tendonu sıkıştıracak etkenler azaltılmaktadır. Subakromiyal dekompresyon, artroskopik debridmanı desteklemektedir. Genellikle tendon tamirlerinde ek olarak tercih edilmektedir. Onarılamaz rotator manşet yaralanmalarında artroplastisi yöntemi de tercih edilebilmektedir. Cerrahi olarak yırtığın kısmi ya da tam olması yırtığın şekli önemlidir ve buna göre dikilmelidir. Yapılan cerrahi tedavi sonrasında hastalar 3-6 hafta arası askı kullanmalı ve fizik tedavi ile desteklenmelidir (Oh, Park & Rhee, 2018).

Cerrahi sonrası geleneksel rehabilitasyon dört aşamadan meydana gelmektedir. İlk aşama 0-6 haftada hastaya pasif egzersizler, 6-12 haftada ise hastaya aktif hareket içeren egzersizler yaptırılmaktadır. 3-6 aydan itibaren kas gücünün geri kazanımı sağlanmaya çalışılmaktadır. 6-12 ay arası ise günlük yaşam aktivitelerinin geri kazanılması sağlanmaktadır (Karjalainen, 2019).

Sonuç

Rotator manşet yaralanmaları yaşa bağlı olarak artmakla birlikte genç ve sporcularda da sıklıkla görülmektedir. Omuz eklemine meydana gelecek harabiyet günlük yaşam aktivitelerini fazlasıyla kısıtlamaktadır. Uygulanacak tanı tedavi yöntemleri hastaya uygun şekilde seçilmelidir. Hangi kas grubunun, hangi tendonun etkilendiği ve ağrının kaynağı iyi analiz edilmeli ve tedavi ona göre planlanmalıdır. Tedavi yönteminin iyi seçilmesi medikal, konservatif ve cerrahi yöntemlerin bir bütün olarak uygulanması rotator manşet yaralanmalarının iyileştirilmesinde en önemli aşamadır.

Kaynaklar

- Arifoğlu Y. (2021). Her Yönüyle ANATOMİ 3. BASKI, 135-137.
- Bernageau, J. A. C. Q. U. E. S. (1990). Roentgenographic assessment of the rotator cuff. *Clinical Orthopaedics and Related Research®*, 254, 87-91.
- Chakravarty, K., & Webley, M. (1993). Shoulder joint movement and its relationship to disability in the elderly. *The Journal of rheumatology*, 20(8), 1359-1361.
- Frank H, (2019). Netter M. Atlas of human anatomy: Elsevier Inc, 411.
- Gialanella, B., & Bertolinelli, M. (2013). Corticosteroids injection in rotator cuff tears in elderly patient: pain outcome prediction. *Geriatrics & gerontology international*, 13(4), 993-1001.
- Gillooly, J. J., Chidambaram, R., & Mok, D. (2010). The lateral Jobe test: A more reliable method of diagnosing rotator cuff tears. *International journal of shoulder surgery*, 4(2), 41.
- Karjalainen, T. V., Jain, N. B., Heikkinen, J., Johnston, R. V., Page, C. M., & Buchbinder, R. (2019). Surgery for rotator cu tears. status and date: New, published in, (12).
- Lapner P, Henry P, Athwal GS, Moktar J, McNeil D, MacDonald P. (2022) Canadian Shoulder and Elbow Society. Treatment of rotator cuff tears: a systematic review and meta-analysis. *J Shoulder Elbow Surg*, 31(3):e120-e129. Doi: 10.1016/j.jse.2021.11.002.
- Littlewood, C., May, S., & Walters, S. (2013). Epidemiology of rotator cuff tendinopathy: a systematic review. *Shoulder & Elbow*, 5(4), 256-265.
- Oh, J. H., Park, M. S., & Rhee, S. M. (2018). Treatment strategy for irreparable rotator cuff tears. *Clinics in orthopedic surgery*, 10(2), 119-134.
- Osborne, J. D., Gowda, A. L., Wiater, B., & Wiater, J. M. (2016). Rotator cuff rehabilitation: current theories and practice. *The Physician and sportsmedicine*, 44(1), 85-92.
- Pandey, V. (2021). Diagnostic Clinical Tests in Rotator Cuff Tear: Which and Why?. *Asian Journal of Arthroscopy Volume*, 6(1), 24-30.
- Parsons Iv, I. M., Apreleva, M., Fu, F. H., & Woo, S. L. Y. (2002). The effect of rotator cuff tears on reaction forces at the glenohumeral joint. *Journal of orthopaedic research*, 20(3), 439-446.
- Patte, D. (1990). Classification of rotator cuff lesions. *Clinical Orthopaedics and Related Research®*, 254, 81-86.
- Razmjou, H., Christakis, M., Dwyer, T., van Osnabrugge, V., Henry, P., Nam, D., & Holtby, R. (2019). Diagnostic accuracy of clinical tests in detecting rotator cuff pathology. *Orthop Sports Med Open Access J*, 2(4), 170-9.
- Ryösa, A., Laimi, K., Äärimaa, V., Lehtimäki, K., Kukkonen, J., & Saltychev, M. (2017). Surgery or conservative treatment for rotator cuff tear: a meta-analysis. *Disability and rehabilitation*, 39(14), 1357-1363.
- Sheean, A. J., Hartzler, R. U., & Burkhart, S. S. (2018). Rotator cuff repair: single row repair versus double row repair and superior capsular reconstruction. *Sports medicine and arthroscopy review*, 26(4), 171-175.
- Tashjian, R. Z. (2012). Epidemiology, natural history, and indications for treatment of rotator cuff tears. *Clinics in sports medicine*, 31(4), 589-604.

Tempelhof, S., Rupp, S., & Seil, R. (1999). Age-related prevalence of rotator cuff tears in asymptomatic shoulders. *Journal of shoulder and elbow surgery*, 8(4), 296-299.

Romatoid Artrit Hastalığında Uygulanan Güncel Tedavi Yaklaşımları

Büşra GÜRÇAY¹
Yunus Emre KABAN²
Halit ÇELİK³

Giriş

Romatoid Artrit (RA) genellikle eklemleri tutan, kıkırdak ve kemik yapısında deformiteler, sinoviyal enflamasyon ve otoreaktif immun sistem ile karakterize kronik, inflamatuvar, otoimmün bir hastalıktır (McInnes & ark., 2011). RA gelişiminde genetik ve çevresel faktörlerin etkili olduğu bilinmekte olup hastalığın görülme sıklığı coğrafi bölgeler arasında farklılık göstermektedir (Finckh & ark., 2022). Küresel Hastalık Yüğü 2017 yılı verilerine göre yaşa standardize edilmiş RA prevalansı Kuzey Amerika, Batı Avrupa ve Karayipler'de daha yüksek bulunmuştur (Safiri & ark., 2019). Hastalarda görülen belirti ve bulgular arasında poliartriküler eklem tutulumu, eklem ağrısı, sabah katılığı ve hareket kısıtlılığı bulunmaktadır (Smolen & ark., 2016). Hastalarda görülen eklem tutulumları zamanla eklem dejenerasyonuna, kıkırdak kaybına ve kemik erozyonuna yol açmaktadır. RA hastalarında eklem bulgularının yanı sıra eklem dışı bulgular görülmektedir. Derideki subkutan nodüller, kardivasküler sistem, solunum sistemi ve nörolojik sistemde meydana gelen patolojik değişimler RA'ya bağlı eklem dışı tutulumlar olarak kabul edilmektedir (Figus & ark., 2021). RA hastalarında görülen bu problemler hastaların günlük yaşam aktivitelerini etkilemekte, yaşam kalitelerinin düşmesine ve beden imajında bozulmalara neden olmaktadır. RA'ya yönelik tedavi bileşenleri hasta eğitimi, egzersiz müdahaleleri, kilo kontrolünün sağlanması ve psikososyal destek uygulamalarıdır. Günümüzde RA tedavisinde farmakolojik tedaviye ek olarak sıklıkla non farmakolojik tedavi yöntemleri kullanılmaktadır. Sağlık profesyonellerinin tedaviye yönelik güncel yaklaşımları takip etmesi ve uygulaması hastaların tedavi ve izlem süreçlerini olumlu yönde etkilemektedir (Vivienne & Michael, 2018).

Romatoid Artritin Epidemiyolojisi

RA'nın hastalık yükü ve prevalansı coğrafi bölgeler arasında farklılık göstermektedir. Bu farklılıkların nedenleri arasında genetik faktörler, çevresel maruziyetler, ekonomik koşullar ve demografik özellikler yer almaktadır. Global Hastalık Yüğü 2017 yılı raporuna göre RA prevalansının gelişmiş ülkelerde daha yüksek olduğu bildirilmiştir (Finckh & ark., 2022). Global Hastalık Yüğü Çalışması'nın 2019 yılı verilerine göre dünya genelinde 18 milyon RA hastası bulunmaktadır. Hastalığın görülme sıklığı özellikle ileri yaştaki kişilerde ve kadın cinsiyette artmaktadır. RA tanılı hastaların yaklaşık %70'inin kadın olduğu, %55'inin ise 55 yaşın üzerinde olduğu bilinmektedir (Global Hastalık Yüğü, 2019). Dünya genelinde RA'dan etkilenen birey sayısının %0,2-1 oranında olduğu belirlenmiş ve kadınlarda erkeklerden iki kat daha fazla görüldüğü tespit edilmiştir. Kadınlarda yaşam boyu RA gelişme riski %3,6 iken erkeklerde bu oran %1,7 olarak belirlenmiştir. RA'ya bağlı mortalite oranları incelendiğinde

¹ Araştırma Görevlisi, Sakarya Uygulamalı Bilimler Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi, Hemşirelik Bölümü

² Araştırma Görevlisi, Sakarya Uygulamalı Bilimler Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi, Hemşirelik Bölümü

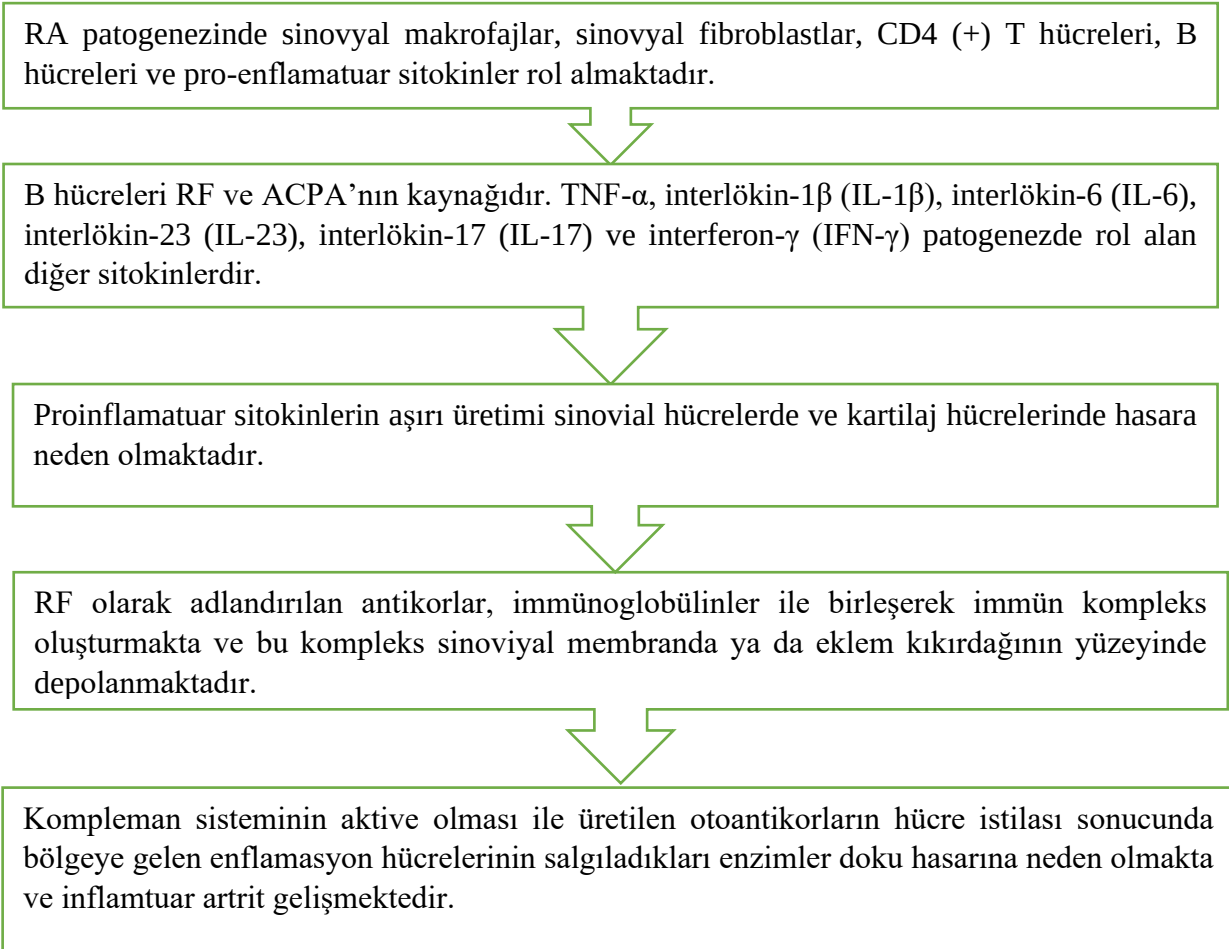
³ Araştırma Görevlisi, Sakarya Uygulamalı Bilimler Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi, Hemşirelik Bölümü

sağlıklı bireylere kıyasla RA'lı bireylerde kardiyovasküler hastalığa bağlı mortalite riski %50 daha fazladır (Finckh & ark., 2022).

Romatoid Artrit Patofizyolojisi

RA oluşumuna neden olan çeşitli mekanizmalar bulunmaktadır. Tütün kullanımı, çevresel maruziyetler ve genetik yatkınlık gibi faktörler kemik yıkımına, eklem harabiyetine ve sinoviyal hiperplaziye neden olmaktadır. Hastalığın oluşmasında otoimmün hücrelerin varlığı bilinmekte olup hastalarda Romatoid Faktör (RF) ve Anti-sitrüline protein (ACPA) antikorlarının RA'ya özel olduğu belirlenmiştir (Klareskog & ark., 2020). Yardımcı T lenfositleri tarafından sinoviyal dokudaki antijenlerin tanınması ile birlikte inflamatuvar süreç başlamaktadır (Şekil 1.) (Calabresi & ark., 2018).

Şekil 1. Romatoid Artrit Patofizyolojisi



Romatoid Artrit Risk Faktörleri

Çoklu genetik ve çevresel faktörler RA riskinin artması ve azalması ile ilişkilidir. Ailede RA öyküsünün olması hastalığın gelişiminde önemli bir risk faktörüdür. Birinci derece akrabalarında RA tanısı olan bireylerde RA görülme oranı %40-50 oranında artmaktadır (Frisell & ark., 2016). Kadınlarda erkeklere oranla RA daha fazla görülmekte ve hormon seviyelerinin etkili olduğu bilinmektedir. İmmün sistem hücrelerinde ve sinoviyal hücrelerde bulunan östrojen reseptörlerinin polimorfizmi RA gelişimine zemin hazırlamaktadır. Beslenme şekli ve yaşam tarzı ile RA ilişkilendirilmektedir. Tütün kullanımı RF seviyesinde artışa neden olup RA gelişimine zemin hazırlamaktadır. Obezite, D vitamini düzeyinin düşük olması, sodyumdan

zengin beslenme ve kırmızı et tüketiminin fazla olması RA için belirlenen diğer risk faktörleri arasındadır. Bunun yanı sıra mesleki tozlara maruziyet (silika, maden tozları), hava kirliliği, enfeksiyöz ajanlar (Epstein-Barr virüsü, Mycoplasma) gibi durumlar da RA oluşumunda etkili olan faktörlerdendir (Deane ve ark., 2017).

Romatoid Artrit Belirti ve Bulgular

RA'nın klinik öncesi dönem olarak adlandırılan ilk evreleri ile klinik dönemdeki seyri farklıdır. RA'nın belirti ve bulguları genel (sistemik) belirtiler, eklemler ile ilgili belirtiler ve eklem dışı belirtiler olmak üzere üç gruba ayrılmaktadır (Figus & ark., 2021).

- *Genel (Sistemik) Belirtiler:* Hastalarda görülen yorgunluk, iştahsızlık, kilo kaybı, ateş, terleme gibi hastalığa spesifik olmayan belirti ve bulgulardır.
- *Eklem ile İlgili Belirtiler:* RA'lı bireylerde genellikle poliartiküler eklem tutulumu görülmektedir. Tutulan eklemlerde ağrı, ısı artışı, kızarıklık görülmekte ve hastalar sabah tutukluğu yaşadığını belirtmektedir. Ayrıca simetrik artrit, eklemlerde krepitasyon, şekil bozuklukları, deformiteler (kuğu boynu, düğme iliği) rastlanılan belirtiler arasındadır. RA'lı bireylerde tutulan eklemler el bileği, metakarpofalangeal, proksimal interfalangeal, dirsekler, ayak bileği, metatarsofalangeal, dizler, omuzlar, kalça ve nadiren vertebralardır.
- *Eklem Dışı Belirtiler:* Eklem dışı belirtiler etkilenen sisteme göre farklılık göstermektedir. Eklem dışı tutulum hastalarda morbidite ve mortalite oranlarını önemli ölçüde artırmaktadır. Vücutta farklı sistemlerin tutulumuna bağlı olarak gelişen belirti ve bulgular Tablo 1.'de gösterilmektedir (Figus & ark., 2021).

Tablo 1. RA'da Eklem Dışı Tutulum ve Belirtileri

Tutulma Yerleri	Belirtiler
Deri	Subkutan nodüller, hiperpigmentasyon, palmar eritem, vaskülit
Kardiyovasküler Sistem	Küçük ve orta çaplı arterlerde nekrotizan artrit, perikardit, miyokardit, ritim bozuklukları
Solunum Sistemi	Plörezi, akciğerde romatoid nodüller, interstisyel fibrozis ve pulmoner hipertansiyon.
Nörolojik Sistem	Periferik nöropati, servikal tutulumla bağlı nörolojik bulgular ve santral sinir sisteminin diğer lezyonları.
Göz	Sklerit, üveit, diplopi
Diğer	Osteoporoz, psikosomatik bozukluklar

Romatoid Artrit Tanılama

RA'nın erken dönemde tanınması ve hastalara uygun tedavi yaklaşımı ile müdahale edilmesi hastalığın prognozu açısından önemli bir yere sahiptir. RA'nın tanılama sürecinde hasta öyküsü, fizik muayene, klinik belirti ve bulgular, laboratuvar testleri, radyolojik görüntülemeler ve eklemlerden alınan sıvı ve doku örnekleri kullanılmaktadır (Radu & Bungau, 2021).

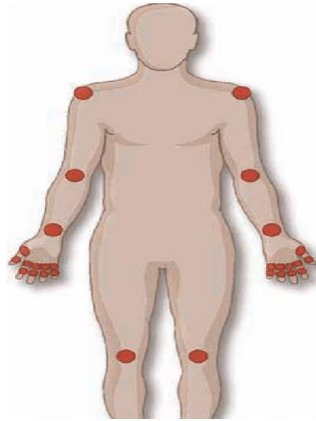
American College of Rheumatology (ACR)/European League Against Rheumatism (EULAR) RA'lı hastaların tanı alma sürecini standardize etmek amacıyla 2010 yılında RA sınıflandırma kriterleri oluşturmuştur. Puanlama sonucunda 6 ve üzerinde puan alan bireyler kesin olarak RA tanısı almaktadır (Kay & Upchurch, 2012). Bu sınıflandırma kriterine ek olarak hastaların 28 eklemının değerlendirildiği Hastalık Aktivite Skoru (DAS28) kullanılmaktadır (Radu & Bungau, 2021).

Tablo 2. American College of Rheumatology (ACR)/European League Against Rheumatism (EULAR) 2010 yılı RA klasifikasyon kriterleri

	Puan
Eklem tutulumu	
• 1 Büyük eklem	0
• 2-10 büyük eklem	1
• 1-3 küçük eklem	2
• 4-10 küçük eklem	3
• > 10 eklem (en az bir küçük eklem)	5
Seroloji	
• RF ve ACPA negatif	0
• Düşük titrede RF veya düşük titrede ACPA pozitif	2
• Yüksek RF veya yüksek ACPA pozitif	3
Semptom süresi	
• < 6 hafta	0
• > 6 hafta	1
Akut faz reaktan cevabı	
• Normal CRP ve normal ESH	0
• Yüksek CRP ve yüksek ESH	1

RF: Romatoid faktör; ACPA: Anti-citrullinated protein antikor; CRP: C Reaktif protein; ESH: Eritrosit sedimentasyon hızı

Şekil 2. DAS28 (Disease Activity Score)



Bu ölçüm sonucunda çıkan değerlere göre RA aktivitesi;

- <2.6 Remisyon
- 2.6-3.2 Düşük Aktivite
- 3.2-5.1 Orta Derece Aktivite
- >5.1 İleri Aktivite olarak değerlendirilmektedir.

Romatoid Artrit Tedavisi ve Güncel Yaklaşımlar

RA tedavisinin esas amaçları hastanın ağrısının azaltılması, inflamasyonun baskılanması, eklem yapısı ve fonksiyonlarının korunması ve diğer sistem tutulumlarını engellemektedir (Karabulut & Özbalkan Aşlar, 2021). RA uygun farmakolojik tedavi ve öz yönetim stratejileriyle kontrol altına alınabilir, fonksiyonel kapasiteleri artırılabilir ve hastaların yaşam kaliteleri yükseltilebilir (Wang & Gao, D. & Guo, A., 2023). RA'ya yönelik geleneksel yaklaşımlar incelendiğinde hastalığı modifiye edici ilaçlar (DMARD), nonstreoid antienflamatuar ilaçlar, glukokortikoidler ve monoklonal antikorlar öne çıkmaktadır. Farmakolojik yaklaşımların başında Metotreksat (MTX) gelmektedir. Metotreksat eklem hasarını önlemekte, eklem bütünlüğünü ve fonksiyonunu koruma özelliğine sahiptir. Metotreksatın en sık gözlemlenen yan etkileri arasında ise gastrointestinal sistem (GİS) şikayetleri, karaciğer, akciğer ve renal fonksiyonlarda bozulma bulunmaktadır. Düşük doz Metotreksat tedavisi alan RA hastalarında miyelosüpresyona bağlı lökopeni, trombositopeni, anemi gibi sitopeni tabloları oluşabilmektedir. Yüksek dozda kullanıma bağlı olarak daha ağır sitopeniler ve MTX'in epitel dokuda birikmesi sonucu mukozit ile cilt ülserleri meydana gelebilmektedir (Hazlewood & ark., 2016). Geleneksel tedavi yaklaşımlarına ek olarak Amerikan Romatoloji Birliği'nin (ACA) 2022 yılında yayınladığı RA tedavisi için bütünleştirici müdahalelere ilişkin önerilerde tedavi seçenekleri dört gruba ayrılmıştır (Tablo 3) (England & ark., 2023).

Tablo 3. ACA Egzersiz, Rehabilitasyon, Diyet ve RA için Ek Bütünleştirici Müdahaleler Kılavuzu

Egzersiz	Rehabilitasyon	Diyet	Ek Tedaviler
Aerobik egzersiz	Kapsamlı mesleki terapi	Akdeniz tipi diyet	Standart öz yönetim programı
Su egzersizleri	Kapsamlı fizik tedavi	Akdeniz tipi diyet dışında tıbbi beslenme tedavileri	Bilişsel davranışçı terapi ve/veya zihin-beden yaklaşımları
Direnç egzersizleri	El terapisi egzersizleri	Diyete karşı takviyeler	Akupunktur
Zihin-vücut egzersizi	Ortezler, destek, bantlama		Masaj
	Günlük aktivite ve yorgunluk yönetimi		Sıcak Uygulamalar
	Yardımcı ekipman kullanımı		Elektroterapi
	Eklem hareketi koruma teknikleri		Kayropraktik tedaviye

RA tedavisinde farmakolojik yöntemlerin yanı sıra non farmakolojik yöntemler ve geleneksel, tamamlayıcı ve alternatif tedaviler kullanılmaktadır. Literatürde yapılan çalışmalar

incelendiğinde RA semptom kontrolünde etkili olan çeşitli tedavi yöntemleri bulunmaktadır. Barlet ve arkadaşları (2018) yaptıkları çalışmaya fiziksel olarak inaktif olan 12 RA hastasında on haftalık yüksek yoğunluklu aralıklı yürüyüş eğitiminin etkinliği incelenmiştir. Hastalara 10 hafta boyunca haftada üç kez 30 dakikalık seanslar halinde yüksek yoğunluklu aralıklı yürüyüş programı uygulanmıştır. Müdahale sonrasında hastalarda kardiyorespiratuar zindelik %9 artmış, hem istirahat kan basıncı hem de kalp hızı azalmıştır. Ayrıca hastalık aktivitesi skoru ve şişmiş eklemlerde önemli azalmaların yanı sıra kişisel olarak algılanan sağlıkta iyileşme saptanmıştır (Bartlett & ark., 2018).

Ünal Aslan ve Çetinkaya'nın (2023) RA'lı hastalarda Reiki ve el masajının ağrı ve yorgunluğa etkisi değerlendirdiği çalışmaya 105 RA hastasını dahil edilmiştir. Çalışmada hastalar reiki (n=35), el masajı (n=37) ve kontrol (n=33) olmak üzere üçe ayrılmıştır. Reiki grubundaki her hasta için 6 Reiki (her biri 30 dakika) seansı uygulanmıştır. Reiki ve el masajı gruplarındaki RA'lı hastaların ağrı ve yorgunluk düzeyleri azalmıştır. Bütüncül hemşirelik bakımının verilmesinde RA'lı bireylerde ağrı ve yorgunluğun azaltılmasında el masajı ve Reiki uygulaması önerilmektedir (Ünal Aslan & Çetinkaya, 2023).

Gautam ve arkadaşlarının (2019) Aktif RA hastalarında yoga temelli zihin-beden müdahalesinin sistemik inflammatuar belirteçler ve eşlik eden depresyon üzerindeki etkisini değerlendirdiği çalışmada 72 RA hastasını yoga ve DMARD tedavisi alan deney grubu (n=36) ve sadece anti-romatizmal ilaç tedavisi alan kontrol grubu (n=36) olarak ayrılmıştır. Sistemik biyobelirteçlerin birincil sonuç ölçümleri için müdahale öncesi ve sonrası kan örnekleri toplanmıştır. 8 haftalık yoga temelli zihin-beden müdahalesinden sonra, çeşitli sistemik inflammatuar belirteçlerin yanı sıra eritrosit sedimentasyon seviyelerinin de düştüğü saptanmıştır. Ayrıca yoga grubunda, kontrol grubuyla karşılaştırıldığında 8 haftalık süre boyunca depresyon belirtilerinde zamana bağlı adım adım düşüş yaşanmıştır. Bu nedenle önemli bir psikosomatik bileşeni olan RA'da, yoganın tamamlayıcı/yardımcı bir terapi olarak kullanılabileceği sonucu ortaya çıkmaktadır (Gautam & ark., 2019).

Sonuç

RA vücutta çeşitli eklemleri tutan ve hastaların yaşamını olumsuz etkileyen otoimmün kronik bir hastalıktır. RA tanılı hastaların hemşirelik bakımı hastaların ağrı yönetiminin sağlanmasını, fonksiyonel sağlık kapasitesinin artırılmasını, günlük yaşam aktivitelerinin normal düzeyde sürdürülmesini ve hastaya öz yönetim becerilerinin kazandırılmasını içermektedir. Hastaya uygulanan farmakolojik tedavinin yanı sıra güncel yaklaşımlar arasında kabul edilen masaj, akupunktur, reiki, yoga ve bitkisel ürünlerin kullanımı gibi tedavi yöntemlerinin kullanılması semptom durumu ve fonksiyonların iyileştirilmesine katkıda bulunmaktadır.

Kaynaklar

Bartlett, D.B., Willis, L.H., Slentz, C.A., Hoselton, A., Kelly, L., Huebner, J. L., Kraus, V. B., Moss, J., Muehlbauer, M. J., Spielmann, G., Kraus, W. E., Lord, J. M., & Huffman, K. M. (2018). Ten weeks of high-intensity interval walk training is associated with reduced disease activity and improved innate immune function in older adults with rheumatoid arthritis: a pilot study. *Arthritis research & therapy*, 20(1), 127. <https://doi.org/10.1186/s13075-018-1624-x>

Calabresi, E., Petrelli, F., Bonifacio, A. F., Puxeddu, I., & Alunno, A. (2018). One year in review 2018: pathogenesis of rheumatoid arthritis. *Clinical and experimental rheumatology*, 36(2), 175–184.

Deane, K. D., Demoruelle, M. K., Kelmenson, L. B., Kuhn, K. A., Norris, J. M., & Holers, V. M. (2017). Genetic and environmental risk factors for rheumatoid arthritis. Best practice & research. *Clinical rheumatology*, 31(1), 3–18. <https://doi.org/10.1016/j.berh.2017.08.003>

England, B. R., Smith, B. J., Baker, N. A., Barton, J. L., Oatis, C. A., Guyatt, G., Anandarajah, A., Carandang, K., Chan, K. K., Constien, D., Davidson, E., Dodge, C. V., Bemis-Dougherty, A., Everett, S., Fisher, N., Fraenkel, L., Goodman, S. M., Lewis, J., Menzies, V., Moreland, L. W., ... Treadwell, J. R. (2023). 2022 American College of Rheumatology Guideline for Exercise, Rehabilitation, Diet, and Additional Integrative Interventions for Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Care & Research*, 75(8), 1603–1615. <https://doi.org/10.1002/acr.25117>

Figus, F. A., Piga, M., Azzolin, I., McConnell, R., & Iagnocco, A. (2021). Rheumatoid arthritis: Extra-articular manifestations and comorbidities. *Autoimmunity Reviews*, 20(4), 102776. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2021.102776>

Frisell, T., Saevarsdottir, S., & Askling, J. (2016). Family history of rheumatoid arthritis: an old concept with new developments. *Nature reviews. Rheumatology*, 12(6), 335–343. <https://doi.org/10.1038/nrrheum.2016.52>

Gautam, S., Tolahunase, M., Kumar, U., & Dada, R. (2019). Impact of yoga based mind-body intervention on systemic inflammatory markers and co-morbid depression in active Rheumatoid arthritis patients: A randomized controlled trial. *Restorative neurology and neuroscience*, 37(1), 41–59. <https://doi.org/10.3233/RNN-180875>

Global Hastalık Yüğü (GBD) (2019). 204 ülke ve bölgede 369 hastalık ve yaralanmanın küresel yükü, 1990–2019: Küresel Hastalık Yüğü Çalışması 2019 için sistematik bir analiz. <https://vizhub.healthdata.org/gbd-results/>

Hazlewood, G. S., Barnabe, C., Tomlinson, G., Marshall, D., Devoe, D., & Bombardier, C. (2016). Methotrexate monotherapy and methotrexate combination therapy with traditional and biologic disease modifying antirheumatic drugs for rheumatoid arthritis: abridged Cochrane systematic review and network meta-analysis. *BMJ (Clinical research ed.)*, 353, i1777. <https://doi.org/10.1136/bmj.i1777>

Karabulut, G., Özbalkan Aşlar, Z. (2021). Romatoid artrit tedavi prensipleri: Neye geçiş yapalım? *Ege Tıp Dergisi*, 60 (Ek Sayı), 42-43.

Kay, J., & Upchurch, K. S. (2012). ACR/EULAR 2010 rheumatoid arthritis classification criteria. *Rheumatology (Oxford, England)*, 51 Suppl 6, vi5–vi9. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/kes279>

Klareskog, L., Rönnelid, J., Saevarsdottir, S., Padyukov, L., & Alfredsson, L. (2020). The importance of differences; On environment and its interactions with genes and immunity in the

causation of rheumatoid arthritis. *Journal of internal medicine*, 287(5), 514–533. <https://doi.org/10.1111/joim.13058>

McInnes, I. B., & Schett, G. (2011). The pathogenesis of rheumatoid arthritis. *The New England journal of medicine*, 365(23), 2205–2219. <https://doi.org/10.1056/NEJMra1004965>

Finckh, A., Gilbert, B., Hodkinson, B., Bae, S. C., Thomas, R., Deane, K. D., Alpizar-Rodriguez, D., & Lauper, K. (2022). Global epidemiology of rheumatoid arthritis. *Nature reviews. Rheumatology*, 18(10), 591–602. <https://doi.org/10.1038/s41584-022-00827-y>

Radu, A. F., & Bungau, S. G. (2021). Management of Rheumatoid Arthritis: An Overview. *Cells*, 10(11), 2857. <https://doi.org/10.3390/cells10112857>

Safiri, S., Kolahi, A. A., Hoy, D., Smith, E., Bettampadi, D., Mansournia, M. A., Almasi-Hashiani, A., Ashrafi-Asgarabad, A., Moradi-Lakeh, M., Qorbani, M., Collins, G., Woolf, A. D., March, L., & Cross, M. (2019). Global, regional and national burden of rheumatoid arthritis 1990–2017: a systematic analysis of the Global Burden of Disease study 2017. *Annals of the rheumatic diseases*, 78(11), 1463–1471. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2019-215920>

Smolen, J. S., Aletaha, D., & McInnes, I. B. (2016). Rheumatoid arthritis. *Lancet* (London, England), 388(10055), 2023–2038. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)30173-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)30173-8)

Ünal Aslan, S.K., & Çetinkaya, F. (2023). The effects of Reiki and hand massage on pain and fatigue in patients with rheumatoid arthritis. *Explore (New York, N.Y.)*, 19(2), 251–255. <https://doi.org/10.1016/j.explore.2022.06.006>

Vivienne, L., & Michael, S. (2018). Nurses' roles in the management of chronic inflammatory arthritis: a systematic review. *Rheumatology international*, 38(11), 2027–2036. <https://doi.org/10.1007/s00296-018-4135-9>

Wang, L., Gao, D., & Guo, A. (2023). Effect of nursing intervention based on continuity model on psychological stress state of patients with rheumatoid arthritis. *Medicine*, 102(4), e32598. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000032598>

Sağlık Turizminde Yenilikçilik Ve Dijitalleşme

Fuat YALMAN¹
Yalçın KARAGÖZ²

Bölümün Amaçları

- Sağlık turizmi hizmetlerinde yenilikçilik ve dijitalleşmenin kapsamı
- Sağlık turizmi hizmetlerine yenilikçilik ve dijitalleşme bakış açısıyla sunulan hizmetlerin türleri
- Sağlık turizminde yenilikçilik ve dijitalleşme faaliyetlerinin ortaya konulması

Giriş

Dijitalleşme ile birlikte tüketici kavramı son yıllarda dijital tüketici kavramına dönüşmüştür. Yeni teknolojik araçların gelişmesi, bireylerin işletmelerle doğrudan iletişim kurarak daha aktif hale gelmesine neden olmuştur (Happ ve Ivancso-Horvath, 2018). Dünya genelinde turizm alanındaki gelişmelerin hızla değişmesinde tüketicilerin birbirleriyle deneyimlerini paylaşmalarının yanı sıra dijital ortamların da etkisinin bulunduğu bildirilmiştir (Guttentag, 2010). Bunun yanı sıra araştırmalar, sosyal medyayı kullanan müşterilerin/tüketicilerin rakiplerinden daha etkili ve başarılı olduğunu ortaya koymuştur (Dülğaroğlu, 2021). Son yıllarda tüketicilerin Facebook, Twitter, Instagram gibi sosyal medya araçlarında belirli bir ürünleri/hizmetleri aradığı ve bu sosyal medya platformlarını kullanarak ürünler/hizmetler hakkında daha kolay bilgi toplayabildikleri, bunun yanı sıra deneyimlerini paylaşarak görüş alışverişinde bulundukları bildirilmiştir (Kapan, 2019).

Küreselleşme, insanların hizmet satın almak için arzu ettikleri ürünleri aramalarına olanak tanıyarak tüketici davranışları üzerinde etkili olmuştur. Bu doğrultuda sağlık turistlerinin hizmet satın almadan önce her türlü bilgiyi dijital ortamdan alıyor olması sağlık turizminde dijital iletişimin önemini ortaya koymuştur (Güzel ve Arı, 2022). Dünya nüfusunun artması ve yaşam standartlarının iyileşmesi ile birlikte insanların bir hastalık ile karşı karşıya kaldıklarında tedavileri için daha uygun maliyetli ve kaliteli sağlık hizmeti sunan ülkeleri tercih etmeleri sağlık turizminin ortaya çıkmasına neden olmuştur (Kantar ve Erdoğan, 2014). Sağlık turizmi temel olarak bireylerin koruyucu, tedavi edici, rehabilite edici ve sağlıklı geliştirici hizmetler almak amacıyla yaşadıkları yerden başka bir yere seyahat etmesi olarak tanımlanmaktadır (Öksüz ve Altıntaş, 2017). Sağlık turizminde hedef kitle, sağlığı bozulmuş kişiler ile sağlığını korumak ve sağlıklı durumunu sürdürmek isteyen kişilerdir. Bu durumda söz konusu kişiler sadece sağlığını kaybedenler değil, sağlığını korumak ve geliştirmek isteyenlerin yanı sıra tatil ihtiyaçlarını karşılamak ve boş zamanlarında rekreasyonel faaliyetlerden yararlanmak isteyenleri kapsar (Tütüncü vd., 2011).

Günümüz dijital gelişmeleri ile birlikte sağlık turizminin de bu bağlamda değerlendirilmesi gerektiği vurgulanmıştır (Güzel ve Arı, 2022). Birçok sektörde olduğu gibi

¹ Dr. Öğr. Üyesi, Düzce Üniversitesi İşletme Fakültesi Sağlık Yönetimi Bölümü

² Prof. Dr., Düzce Üniversitesi İşletme Fakültesi Sağlık Yönetimi Bölümü

sağlık alanı da teknolojiadaki sürekli değişim ve gelişmelerden önemli derecede etkilenmektedir (Uysal ve Ulusinan, 2020). Aynı zamanda sağlık hizmetleri açısından internetin önemli bir bilgi kaynağı olarak görüldüğü belirtilmiştir (Toygar, 2018). Dijital sağlık hizmetleri ile bireyler ve sağlık profesyonelleri yer ve zamandan bağımsız olarak hızlı bir şekilde buluşabilmektedir (Özen, 2021). Bunun yanı sıra dijital sağlık uygulamalarının yaygınlaşmasıyla birlikte hız, sürdürülebilirlik ve verimliliğin artmasıyla, bireylerin/hastaların beklentilerinin de artmakta olduğu ifade edilmiştir (Uysal ve Ulusinan, 2020).

Sağlık turizmi, inovasyon ve bilgi yönetimine büyük ölçüde bağımlı olan, büyüyen küresel bir olgudur. Sağlık turizminde hem yenilikçi hem sistematik olmak, sağlık kuruluşlarında bilgi yönetimi konusunda düşünce zenginleştirmeyi gerektirmektedir (Subasinghe vd., 2020). Bu mobil sağlık hizmetleri, sağlık hizmetlerini daha uygun fiyatlı, erişilebilir ve sağlık kayıtlarının kolayca ulaşılabilir ve güvenli hale getirmiştir. Geleceği şekillendirmeye yardımcı olan bazı mobil sağlık cihazları ve altyapısı arasında teletıp, giyilebilir cihazlar, dijital sensörler ve biyotelemedri, uzaktan hasta izleme, sanal rehabilitasyon ve yapay zeka yer almaktadır. Bu uygulamaların yalnızca birçok hastaya fayda sağlamakla kalmadığı, aynı zamanda sağlık hizmeti sağlayıcılarının süreçleri kolaylaştırmasına, bilgileri sentezlemesine ve gerçek zamanlı güncellemeler sağlamasına olanak sağladığı belirtilmiştir. Sağlık teknolojilerindeki en son yenilik, özellikle daha hızlı ve daha etkili tedavi geliştirmede çok daha fazla rekabet avantajı sağlayacağı öngörülmektedir (Bernasconi, 2016).

1. Sağlık Turizmi ve İnovasyon

Turizm, refahın üretilmesine veya iyileştirilmesine katkıda bulunabilecek bir faaliyettir. Sağlık turizmi ise, temel motivasyonu tıbbi ve sağlıklı yaşam temelli faaliyetler aracılığıyla fiziksel, zihinsel ve/veya ruhsal sağlığa katkı sağlayan, bireylerin kendi ihtiyaçlarını karşılama kapasitelerini artıran ve yaşamlarında birey olarak daha iyi işlev gösterebilen turizm türlerini kapsamaktadır. Sağlık turizmi, sağlıklı yaşam turizmi ve medikal turizm gibi alt türlerin şemsiye terimidir. Wellness turizmi, insan yaşamının fiziksel, zihinsel, duygusal, mesleki, entelektüel ve ruhsal olmak üzere tüm temel alanlarını iyileştirmeyi ve dengelemeyi amaçlayan bir turizm faaliyetidir. Wellness turistinin temel motivasyonu, fitness, sağlıklı beslenme, rahatlama ve iyileştirici tedaviler gibi önleyici, proaktif, yaşam tarzını geliştiren faaliyetlerle meşgul olmaktır. Medikal turizm ise, kanıta dayalı tıbbi iyileştirme kaynaklarının ve hizmetlerinin kullanımını içeren bir turizm faaliyeti türüdür. Bu sağlık turizmi türü; teşhis, tedavi, iyileştirme, önleme ve rehabilitasyonu içerebilir (World Tourism Organization and European Travel Commission, 2018).

Yenilikler, modern pazarların şekillenmesi ve geliştirilmesinde önemli bir faktördür. J. Schumpeter (1960) tarafından piyasanın işleyişine ilişkin olarak formüle edilen yenilik kavramına ilişkin geleneksel görüşlere göre yenilik terimi; yeni ürünler piyasaya sürmek veya mevcut olanları iyileştirmek, yeni hizmet sağlama yöntemleri de dahil olmak üzere yeni veya gelişmiş üretim teknolojisi uygulamak ve uygun müşteri hizmetleri sistemleriyle birlikte müşterilerle etkileşim kurmanın yeni yolları da dahil olmak üzere yeni satış ve satın alma yöntemleri sunmak gibi faktörlerin işlevsel bağımlılıklarıyla birlikte birleşimi anlamına gelir (Niedzielski, 2008: 230–232).

Yenilikler, bilgiye dayalı ekonomide rekabet gücünü artırmanın ve pazar başarısına ulaşmanın temel unsurlarından biridir. Genel olarak bakıldığında inovasyon, yeni ürünlerin, fikirlerin veya davranış biçimlerinin ortaya konulması süreci olarak değerlendirilebilir (Kalinowski, 2010: 13–18). Aynı zamanda yenilikler, yeni pazar teklifleri üretmekle bağlantılıdır. Ancak normalde bunlar tamamen yeni ürünler değil, daha ziyade mevcut ürünlerin iyileştirmeleridir (Westland, 2008: 42–43). Bu nedenle, yeniliklerin büyük çoğunluğu mevcut

Çözümlerin retken bir şekilde taklit edilmesinden ibarettir. Dolayısıyla retken taklit özellikle tüketiciler ihtiyaçlarına odaklanır ve ürünü değil pazarı gözlemlemekle ortaya çıkar (Drucker, 2000: 254-255).

Literatürde hizmetler açısından tipik yenilikçi girişimlerin; yeni hizmet konseptleri ortaya koymak, müşterilerle yeni işbirliği biçimleri oluşturmak, hizmet sağlamak için yeni sistemler geliştirmek ve modern BT çözümlerini kullanmak gibi girişimleri içerdiği ifade edilmiştir (Den Hertog, 2002: 226–231). Benzer şekilde, diğer pazarlarda olduğu gibi, turizm pazarında da inovasyon, pazarın arz tarafındaki kuruluşların sürdürülebilir rekabet avantajı elde etmesinde kilit bir rol oynamaktadır (Szymańska, 2013: 146-148).

Devam eden küreselleşme süreçleri, yalnızca turizm işletmelerinden değil, aynı zamanda turistik destinasyonlardan da inovasyon faaliyetlerinin artmasını gerektirmektedir. Çünkü böyle inovasyon faaliyetlerinin onların hayatta kalmasında, daha fazla büyümesinde ve gelişmesinde önemli rol oynamaktadır. İşletmelerin turizm pazarındaki ticari faaliyetleri, farklı türdeki yenilikleri tamamlayıcı olarak geliştirme zorunluluğunu dayatmaktadır (Gołembski, 2007). Turizm işletmeleri (oėunlukla mikro, küçük ve orta ölçekli), diğer faktörlerin yanı sıra kullanılan iř stratejisine, iř türüne, personel niteliklerine ve pazar ortamına bağlı olan yenilik düzeyleri bakımından farklılık göstermektedir (Gancarczyk, 2012: 105). Turizm işletmeleri, turizm pazarındaki inovasyonun geliştirilmesinde belirleyici bir role sahiptir. Turizm işletmelerinin yenilikçiliği, bu kuruluşların bağımsız eylemleri tarafından belirlendiği gibi aynı zamanda tedarikçilerden, rakiplerden, çalışanlardan, tüketicilerden ve danışmanlık firmalarından gelen yenilik kaynakları tarafından da belirlenir (Peters ve Pikkematt, 2005).

Turizm politikası kuruluşlarının eylemleri, turizm pazarını, özellikle de turizm girişimcilerini hedef alan yenilik yanlısı politikalar geliştirdikleri için bu durum turizm organizasyonları açısından bir yenilik kaynağı olabilir. Ayrıca turizm politikası birimleri kendi başlarına yenilikçi eylemler gerçekleştirebilirler. Turizm pazarı kuruluşlarının faaliyetlerine yenilik getirmenin ana araçlarından birinin modern bilgi teknolojileri olduğu unutulmamalıdır (Prahalad ve Krishnan, 2010: 15). Turizm pazarındaki yenilik süreçleri aynı zamanda turistik destinasyonların gerçekleştirdiği eylemlerin de bir sonucudur (Panasiuk, 2013: 267–277). Ayrıca turizm pazarındaki yenilik politikasının temel amacı, devletin stratejik eylemler yoluyla o pazarın yapısı üzerindeki etkisini içermelidir (Panasiuk, 2014a).

Bunun yanı sıra yenilikler, esas olarak kalite açısından, o pazarın sağlayıcılarının pazar konumunu belirleyen ve tüketicilerin-turistlerin ihtiyaçlarını daha büyük ölçüde karşılayan yeni bir turizm pazarının gelişmesine yol açmaktadır. Dolayısıyla yenilikler pazar yapısını doğrudan etkilemekte ve hem teklif yaratma hem de tüketim açısından pazar gelişimini yönlendirmektedir (Panasiuk, 2014b: 246–247). Ayrıca bir sağlık turizmi ürününün, sağlık turizmi pazarında yeniliklerin geliştirilmesine doğrudan etkisi bulunmaktadır. Bu tanım, sağlık tesisleri de dahil olmak üzere sağlık turizmi destinasyonlarında satın alınabilecek, turistlerin (hastalar, spa misafirleri) buraya gelip orada kalmalarını (turizm hizmetleri) ve sağlık hizmetlerinden (tıbbi hizmetler) yararlanmalarını sağlayacak tüm mal ve hizmetleri kapsamaktadır (Krasiński, 2001: 29).

2. Sağlık Turizmi ve Dijitalleşme

Sağlık turizminin gelişmesi için verilen hizmetlerin uluslararası pazarlarda tanıtılması büyük önem taşımaktadır. Sağlık turizminin başarılı bir şekilde uygulanması, potansiyel hastayı; süreçler, prosedürler, alternatifler, tedavi hizmetleri, turizm fırsatları, seyahat organizasyonu ve hedef ülkeler hakkında bilgilendirmeye bağlıdır. (Crooks vd., 2011: 727). Bu bilgilendirmeler, broşür, el ilanı, fuar gibi geleneksel pazarlama araçlarının yanı sıra web

siteleri, sosyal medya platformları ve mobil uygulamalar gibi dijital pazarlama araçları sağlık turizminin tanıtımına yardımcı olur (Kannan & Li, 2016: 23).

Dijital pazarlama en basit tanımıyla pazarlama faaliyetlerinin dijital ortamlarda yürütülmesi eylemidir (Kannan ve Li, 2016: 23). Holder (2008: 374) dijital pazarlamayı; “müşteri kazanmak, dijital teknolojileri kullanmak, müşteri tercihleri oluşturmak, markayı tanıtmak ve müşteri ile ilişkileri sürdürmek ve böylece satışları artırmak” olarak tanımlamaktadır. Bir başka deyişle dijital pazarlama; “müşteri bilgisini geliştirmeye yönelik planlı bir yaklaşımla müşteriyi elde tutma ve karlılığı hedefleyen pazarlama faaliyetlerine katkı sağlamak amacıyla dijital teknolojileri oluşturan dijital kanalların pazara yönelik olarak kullanılması” olarak tanımlamaktadır (Yasmin vd., 2015: 71). Dolayısıyla dijital pazarlama; kanallar kullanarak müşteri ile tek taraflı iletişim kurmayı sağlayan geleneksel pazarlamanın aksine, çevrimiçi reklamlar, e-posta hazırlama, arama motorunu pazarlama, sosyal medya siteleri, web sitesi, mobil uygulama gibi çift yönlü etkileşime izin veren kanallar aracılığıyla müşterilere ulaşmaktadır (Güzel, 2017: 298).

Uluslararası hedef pazarlara yönelen sağlık kuruluşları için hedef pazardaki potansiyel müşterilere ulaşmak açısından web siteleri oldukça önemlidir. Bir sağlık kurumu için web sitesi, kendi dijital dünyasının merkezidir ve belki de tüm dijital pazarlama stratejisinin en önemli parçasıdır. Web sitesi, özelleştirilmiş metinler, resimler, animasyonlar, videolar ve uygulamalar aracılığıyla bilgi aktaran ve e-ticaret, sosyalleşme, haritalar, haberler, bloglar, bankacılık gibi çeşitli hizmetler sunan ve birbiriyle bağlantılı tüm sayfaları içeren belgeler bütünüdür. Burada amaç, müşteriye bir kez ziyaret için para ödeyip sonra ayrılmak değil, web sitesinin tekrar tekrar ziyaret edildiği ve ziyaretçilerin sayfa aktivitelerine dahil olduğu sürekli bir ilişki kurmaktır (Güzel, 2017: 316).

Web sitesi içeriği, ziyaretçiyi müşteriye dönüştürmek ve müşteriyi elde tutmak açısından çok önemlidir. Perdue (2001) web sitesi içeriğinin ve pazarlama özelliklerinin, mesajların daha etkili olmasına, ürün ve hizmetlerin kalitesinin artmasına ve marka imajının iyileştirilmesine yardımcı olduğunu ifade etmiştir (Cormany ve Baloglu, 2011: 710). Aynı zamanda hedef pazar ve hedef kitlenin özelliklerini bilmek, onlarla ortak dil konuşmak kadar içeriğin oluşturulması ve istenilen hedeflere ulaşılması açısından önemlidir. Oluşturulan içeriğin profesyonel bir imaj iletmesi, güncel bilgiler içermesi, fotoğraf yayınlaması, dikkat çekecek başlıklar kullanması, kolay yönlendirmeler sağlaması, veri güvenilirliğini sağlaması ve süreçlerin basitliği gibi konuların ele alınması gerekmektedir. Bunun yanı sıra hekim ile online görüşme yapma, online rezervasyon yapma, sonuçları online öğrenme gibi çeşitli işlemlerin online olarak gerçekleştirilmesi de müşterilere kolaylık sağlamaktadır (Kemp, 2017).

Sonuç olarak dijital platformlar, işletmeler için önemli iletişim kanallarıdır ve kuruluşların aynasıdır. Bu platformlar, müşterilerin işletmeyle iletişime geçmesine ve bilgileri almasına olanak tanır. Bu etkileşim sonunda işletme ile müşteri arasında yaşanan deneyim, müşterilerin zihnindeki imajı olumlu ya da olumsuz etkileyebilmektedir. Sağlık turizmi açısından bu platformlar, herhangi bir zaman ve mekan kısıtlaması olmaksızın oldukça düşük maliyetli platformlardır ve dünyanın farklı bölgelerinde bulunan potansiyel müşterilere ulaşmak için birçok kanala olanak sağlar. Ayrıca dijital platformlar, bilgi arayan ve bilgiye ihtiyaç duyan müşterilerle etkileşime geçmenin en kolay yollarından biridir (Osatuyi, 2013).

3. Sağlık Turizmi ve Yapay Zeka

Mobil sağlık hizmetleri, sağlık hizmetlerini daha uygun fiyatlı, erişilebilir ve sağlık kayıtlarının kolayca ulaşılabilir ve güvenli hale getirmiştir. Geleceği şekillendirmeye yardımcı olan bazı mobil sağlık cihazları ve altyapısı arasında teletıp, giyilebilir cihazlar, dijital sensörler ve biyoteleometri, uzaktan hasta izleme, sanal rehabilitasyon ve yapay zeka yer almaktadır. Bu

uygulamaların yalnızca birçok hastaya fayda sağlamakla kalmadığı, aynı zamanda sağlık hizmeti sağlayıcılarının süreçleri kolaylaştırmasına, bilgileri sentezlemesine ve gerçek zamanlı güncellemeler sağlamasına olanak sağladığı belirtilmiştir. Sağlık teknolojilerindeki en son yenilik, özellikle daha hızlı ve daha etkili tedavi geliştirmede çok daha fazla rekabet avantajı sağlayacağı öngörülmektedir (Bernasconi, 2016).

Yapay zekanın zaman zaman var olmasına rağmen sağlık sektöründe uygulanması henüz başlangıç aşamasındadır (Liu vd., 2019). Davranışsal ve zihinsel sağlık hizmetleri alanları ve teşhis, test ve hasta bakım yönetimi gibi daha iyi klinik kararlar almak amacıyla öğrenmek, anlamak ve akıl yürütmek için yapay zekayı kullanır. Ayrıca yapay zeka teknolojileri ve teknikleri, gelişmiş kişisel bakım araçlarıyla hastaların yaşamlarını da iyileştirmektedir (Wong ve Hazley, 2020). Örneğin etkileşimli mobil sağlık uygulamaları kullanıcıların kalıplarını ve tercihlerini incelemektedir. Bunu yaparak yapay zeka, sağlık risklerini tespit ederek ve müdahaleler önererek halk sağlığını iyileştirebilir. Dolayısıyla yapay zeka kullanımı, sağlık profesyonelleri ile bakım arayanlar arasında uzaktan etkileşime olanak sağlayarak ve gerekli tedavi önerilerini sunarak, sağlık turistleri ile yurt dışındaki sağlık profesyonelleri arasında çok faydalı bir iletişim ve etkileşim aracı olabilir (Luxton, 2016).

Dünya Ekonomik Forumu (2018), yapay zeka teknolojilerinin sağlık hizmetlerini daha verimli ve uygun fiyatlı hale getirebileceği yönünde önemli önerilerde bulunmuştur. Bunlar; hasta sonuçlarını iyileştirecek ve dolayısıyla tedaviden kaynaklanan komplikasyonlarla ilişkili maliyeti azaltacak özel tedavi planları sağlamak; insan hatasını azaltan daha iyi ve daha erken teşhise izin vermek; hızlandırılmış ilaç geliştirmeleri sağlanmak ve hastaların sağlıklarını yönetmede daha aktif rol almalarını sağlamaktır. Yapay zeka, hastaların/tüketicilerin sağlık ve esenlik düzeylerini kontrol etmelerine olanak sağlar, sağlık profesyonellerinin önemsedikleri kişilerin günlük gereksinimlerini ve ihtiyaçlarını daha iyi anlama yeteneklerini artırır ve bu anlayışla sağlıklı kalmak için daha iyi geri bildirim, rehberlik ve destek sağlar (Ghassemi vd., 2020, Horne vd., 2020). Ayrıca yapay zeka teknolojileri ve teknikleri, ileri öz bakım araçlarıyla hastaların yaşamlarını da iyileştirmektedir (Wong ve Hazley, 2020).

Yapay zekanın başlıca ilgi çekici noktalarından biri, sağlık sektörüne getirebileceği potansiyel tasarruflardır. Yapay zeka, önlenabilir ve düzeltilebilir sistem verimsizliklerini (aşırı tedavi, uygunsuz bakım sağlama veya aslında bakım sağlama hataları gibi) en aza indirmeye yardımcı olarak önemli ölçüde daha düzenli ve uygun maliyetli sağlık ekosistemleri sağlayabilir (Accenture, 2017). Sonuç olarak yapay zeka, tüketicilere sağlık ve refahın kontrolünü verir ve aynı zamanda sağlık profesyonellerinin, bakım verdikleri kişilerin günlük kalıplarını ve ihtiyaçlarını daha iyi anlama yeteneğini artırır, sağlıklı kalabilmeleri için rehberlik ve destek sağlar ve bu anlayışla tüketiciler de daha iyi bir geri bildirim sağlamış olurlar (Ghassemi vd., 2020, Horne vd., 2020). Yapay zeka sağlık endüstrisinin geleceği gibi görüldüğü için bu önemlidir (Mann, 2013). Ancak diğer rehabilitasyon teknolojileri arasında robotik ve yardımcı teknolojiler de yer almaktadır. Aslında yardımcı teknolojiler, engelli bireylerin (örneğin ağır felçlilerin) mesajlarını ve/veya niyetlerini çevrelerindeki diğer cihazlara (örneğin bilgisayarlar) iletmelerine olanak tanıyan aracı bir rol oynar (Ghovanloo ve Huo, 2014). Bu teknolojiler, Dünya Ekonomik Forumu (2020) zirvesinde tartışıldığı gibi, sağlık turistlerini cezbetmek için sağlık turizmi destinasyonlarının tekliflerini ve rekabet gücünü daha da artırmaktadır.

Bunun yanı sıra sağlık turizminde hizmet sunumu, tarih boyunca teşhis, tıbbi tedavi veya cerrahi işlem aracı olarak hasta ve doktorun fiziksel etkileşimini gerektirmiştir. Bu durum sağlık teknolojilerinde meydana gelen gelişmeler ile zamanla değişmiş ve farklı bir hasta-hekim ilişkisini (tele sağlık) gündeme getirmiştir. Günümüzde artırılmış ve sanal gerçeklik (AR/VR) gibi teknolojiler sağlık turizminde hizmet sunumuna yönelik var olan paradigmayı etkilemiştir. Bu teknolojilerin uyarılma, uyumluluk, maliyet, erişilebilirlik, motivasyon ve kolaylık

açısından sahip olduğu avantajlar, sağlık hizmetlerinde kullanım potansiyelinin artmasına katkı sağlamaktadır. Bu durum kullanıcılara zengin, gerçeğe yakın etkileşimler ve deneyimler sağlayabilecek, inanılmaz bir potansiyele sahip olan bu teknolojilerin dijital bir gerçeklik olan Metaverse ile bütünleştirilmesine yönelik çabaların yoğunlaşmasına yol açmıştır (Balasubramanian, 2021; Liu vd., 2022).

Sağlık turizminde yapay zeka teknolojilerinin kullanımı sayesinde turistler ilgili sağlık hizmet programına daha önce katılmış kişilerin deneyimlerinden, destinasyon hakkındaki görüşlerine kadar birçok bilgiye ulaşabilmektedirler (Li vd., 2017). Sağlık turistlerinin bilgiye kolay erişim sağlayabilmesi (Buhalis ve Amaranggana, 2015) ve turistlere kişiselleştirilmiş hizmet sunulması için yapay zeka önemli olmaktadır (Zhang ve Sun, 2019). Bu doğrultuda sağlık turizminde kullanılan yapay zekâ sistemleri dijital olanlar (chatbot-sohbet robotları) ve dijital-fiziksel (robot) olanlar şeklinde iki grupta incelenmektedir (Zlatanov ve Popescu, 2019; Geisler, 2018). Bu nedenle, yapay zeka tarafından yönlendirilen akıllı seyahat, turistlerin temel davranış ihtiyaçlarına ve psikolojik duygularına önem vermektedir. Yapay zeka gibi yeni teknolojilerin yardımıyla sağlık turizmi, sürdürülebilir kalkınma için daha büyük bir itici güç olabilir (Li vd., 2021).

Aynı zamanda yapay zeka, COVID-19 küresel salgını döneminde sağlık turizmi endüstrisinde kişiye özel hizmet sunmanın etkili bir yolu haline gelmiştir (Yuan vd., 2019). Teknik bir kalkan olarak akıllı robotlar, insanlar arasında yakın temas olmadan gerekli hizmeti sunabilir ve bu da turistlerin daha fazla güvenlik ve rahatlık duygusu kazanmasına yardımcı olabilir (Seyitolu ve Ivanov, 2021). Bu nedenle, yapay zeka tarafından gerçekleştirilen hizmet sunumu, sağlık turistlerinin beklentilerini karşılayabilir (Seyitolu ve Ivanov, 2020; Fan vd., 2020). Dolayısıyla yapay zekanın uygulanması, sağlık turizminde yıkıcı bir dönüşüme yol açabilir ve turistlerin beklentilerini önemli ölçüde değiştirebilir (Ivanov, 2020).

Wang vd. (2020) yapay zeka kullanarak hasta risklerinin belirlenmesi ve hastane kaynaklarının daha verimli kullanılması konusunda olumlu sonuçlar elde etmişlerdir. Benzer şekilde, Kim vd. (2021) yapay zeka tabanlı bir teşhis yöntemi geliştirerek akciğer kanserini erken aşamada tespit etmeyi başarmışlardır. Diğer taraftan hastaların tıbbi kayıtlarının yönetimi ve hastane envanterinin yönetimi gibi alanlarda yapay zeka teknolojilerinin kullanılarak işlemlerin daha hızlı ve daha doğru bir şekilde gerçekleştirilebildiği gözlemlenmiştir (Grimson vd., 2020). Yapay zeka teknolojileri ayrıca sağlık turizmi sektöründe hasta memnuniyeti artırıcı uygulamalar için de kullanılabilir. Örneğin, bir hastanın tedavisi sırasında yapay zeka algoritmaları ile takip edilerek, hastanın tedavi süreci hakkında geri bildirimler verilebilir ve bu sayede hastanın tedavi sürecindeki deneyimi iyileştirilebilir (Thompson vd., 2020).

Yapılmış bir araştırmaya göre, yapay zeka teknolojilerinin sağlık turizmi sektöründe tıbbi teşhis ve tedavi planlaması, hastane yönetimi ve tıbbi görüntüleme gibi alanlarda kullanılabileceği ifade edilmiştir (Chen ve Li, 2020). Ayrıca, yapay zeka teknolojileri sayesinde hastaların tedavi sürecinde karşılaştığı zorlukların çözülebileceği ve hastaların ihtiyaçlarına daha hızlı ve etkili bir şekilde cevap verilebileceği bildirilmiştir (Lin ve Yang, 2020). Yapay zeka teknolojileri ayrıca tıbbi görüntüleme alanında da kullanılarak daha doğru ve hızlı bir teşhis yapılmasını sağlayarak tedavi sürecini iyileştirebilir (Patel ve Patel, 2020). Sağlık turizmi sektöründe yapay zeka teknolojileri ayrıca hastaların tedavi planlaması için kullanılabilir. Bu sayede hastalara daha önceden belirlenmiş tedavi planları sunulabilir ve tedavi süreci daha verimli hale getirilebilir (Wang vd., 2020). Ayrıca yapay zeka teknolojilerinin sağlık turizmi sektöründe kullanımı hizmet kalitesini artırarak hastaların memnuniyetini sağlayabilir. Sonuç olarak yapay zeka teknolojileri sayesinde sağlık turizmi sektörü daha da gelişebilir ve hastaların tedavi süreci daha kolay hale gelebilir (Koufi ve Schroeder, 2021).

SONUÇ

Sağlık turizminde hizmet sunumu, tarih boyunca teşhis, tıbbi tedavi veya cerrahi işlem aracı olarak hasta ve doktorun fiziksel etkileşimini gerektirmiştir. Bu durum sağlık teknolojilerinde meydana gelen gelişmeler ile zamanla değişmiş ve farklı bir hasta-hekim ilişkisini (tele sağlık) gündeme getirmiştir. Günümüzde artırılmış ve sanal gerçeklik gibi teknolojiler sağlık turizminde hizmet sunumuna yönelik var olan paradigmayı etkilemiştir. Bu teknolojilerin uyarlama, uyumluluk, maliyet, erişilebilirlik, motivasyon ve kolaylık açısından sahip olduğu avantajlar, sağlık hizmetlerinde kullanım potansiyelinin artmasına katkı sağlamıştır. Bu gelişmeler kullanıcılara zengin, gerçeğe yakın etkileşimler ve deneyimler sağlayabilecek, inanılmaz bir potansiyele sahip olan bu teknolojilerin dijital bir gerçeklik olan “metaverse” ile bütünleştirilmesine yönelik çabaların daha da yoğunlaşmasına imkan sağlayacaktır.

Sanat, eğlence, spor ve eğitim gibi birçok alanda yapay zeka altyapısını kullanmaya yönelik çalışmalar gerçekleştirilmiş olup, bu girişimlere yeni yönler kazandırılmaya çalışılmaktadır. Bu kapsamda sağlık sektörü özelindeki gelişmeler incelendiğinde ise, dijitalleşme ve inovasyon uygulamalarından ziyade yapay zeka uygulamalarının oldukça sınırlı sayıda girişim tarafından hali hazırda yürütüldüğü ve henüz geliştirilmeye açık bir alan olduğu görülmektedir. Buna göre tıbbi gözlem ve takip, hasta-hekim görüşmeleri, hastalık kontrolü, tıbbi danışmanlık ve konsültasyon gibi hizmetlerin iki boyutlu olarak uzaktan sunulmasına yönelik girişimler mevcut olmakla birlikte, yapay zeka ortamında gerçeğe yakın deneyimler sunacak girişimler henüz yeterli düzeyde değildir. Bu kapsamda Türkiye’de sağlık hizmetlerinin yapay zeka ortamında sunulmasına yönelik henüz bilinen bir girişim mevcut olmamakla birlikte, dünyada XRHealth ve DeHealth gibi yapay zeka ortamında sağlık hizmeti sunumuna başlayan girişimler bulunmaktadır. Bu gelişmelerden yola çıkarak yapay zeka ortamında sağlık turizmi hizmetleri sunmaya yönelik girişimlerin hem ulusal hem de uluslararası düzeyde ciddi oranda artış göstermesi ve yakın gelecekte yapay zekanın sağlık turizmi hizmetleri sunumunda önemli bir yere sahip olması beklenmektedir.

KAYNAKÇA

Accenture (2017). Artificial Intelligence: Healthcare's New Nervous System, <https://www.accenture.com/acnmedia/PDF-49/Accenture-Health-Artificial-Intelligence.pdf#zoom=50> Erişim Tarihi: 13.09.2023.

Balasubramanian, S. (2021). The next frontier for healthcare: Augmented reality, virtual reality, and the metaverse. Forbes. <https://www.forbes.com/sites/saibala/2021/11/29/the-next-frontier-for-healthcareaugmented-reality-virtual-reality-and-the-metaverse/?sh=11b7f67c2894> Erişim Tarihi: 13.09.2023.

Bernasconi, S. (2016). The role of medical technology in the 4th Industrial Revolution. <https://www.medtechviews.eu/articles/role-medical-technology-4th-industrial-revolution/> Erişim Tarihi: 13.09.2023.

Buhalis, D. & Amaranggana, A. (2015). Smart tourism destinations enhancing tourism experience through personalisation of services. Tussyadiah, I. ve Inversini, A. (Ed.), information and communication technologies in tourism içinde (s. 377-389). Cham: Springer.

Chen, J. & Li, H. (2020). Artificial intelligence in health tourism: Opportunities and challenges. *Journal of Hospitality and Tourism Management*, 43, 94-101.

Cormany, D. & Baloglu, S. (2011). Medical travel facilitator websites: An exploratory study of web page contents and services offered to the prospective medical tourist. *Tourism Management*, 32, 709-716. doi:10.1016/j.tourman.2010.02.008.

Crooks, V. A., Turner, L., Snyder, J., Johnston, R. & Kingsbury, P. (2011). Promoting medical tourism to India: Messages, images, and the marketing of international patient travel. *Social Science & Medicine*, 72, 726-732. doi:10.1016/j.socscimed.2010.12.022.

Den Hertog, P. (2002). Co-producers of innovation: on the role of knowledge-intensive business services in innovation. In: J. Gadrey, E. Gallouj, E. Elgar (eds.), Productivity, innovation and knowledge in services. MA, Cheltenham-Northampton: New economic and socio-economic approaches.

Drucker, P. (2000). Myśli przewodnie Druckera. Warszawa: MT Biznes.

Dülgaroğlu, O. (2021). Digitalization in Tourism: Smart Tourism Applications, Digital Tourism and Tourism 4.0. *Journal of Tourism and Management*, 2(1), 01-15. doi:10.29329/jtm.2021.421.1

Gancarczyk, J. (2012). Innowacje w małych i średnich przedsiębiorstwach turystycznych. *Ekonomiczne Problemy Usług*, 91.

Ghassemi, M., Nejad, M.G. & Aghaei, I. (2020). Knowledge management orientation and operational performance relationship in medical tourism (overview of the model performance in the COVID-19 pandemic and post-pandemic era). *Health Serv. Manag. Res.*, 1-15.

Ghovanloo, M. ve Huo, X. (2014). 'Wearable and non-invasive assistive technologies, chapter 7.3. in Sazonov, E. and Neuman, M.R. (Eds), Wearable Sensors: Fundamentals, Implementation and Applications, Academic Press, MA.

Gołębski, G. (ed.) (2007). Przedsiębiorstwo turystyczne. Ujęcie statyczne i dynamiczne. Warszawa: PWE.

Grimson, J., Maeda, J. & Mandl, K. D. (2020). Harnessing digital health data for better health. *New England Journal of Medicine*, 383(10), 967-969.

Guttentag, D.A. (2010). Virtual Reality: Applications and Implications for Tourism. *Tourism Management*, 31(5), 637-651. doi: 10.1016/j.tourman.2009.07.003

Güzel ve Arı, (2022). *Int Journal Of Health Manag. And Tourism* 2022, 7(2),245-264.

Güzel, A. (2017). Sağlık Turizminde Dijital Pazarlama. D. Tengilimoğlu içinde, Sağlık Turizmi (s. 297-328). Ankara: Siyasal Kitabevi.

Happ, E. & Ivancso-Horvath, Z. (2018). Digital Tourism is the Challenge of Future a New Approach to Tourism. *Knowledge Horizons-Economics*, 10(2), 9-16.

Holder, D. (2008). What do we mean by direct, data and digital marketing? M. J. Baker, & S. Hart içinde, *The Marketing Book* (s. 372-390). Butterworth-Heinemann, Elsevier.

Horne, B.D., Nevo, D., Adali, S., Manikonda, L. & Arrington, C. (2020). Tailoring heuristics and timing AI interventions for supporting news veracity assessments. *Computers in Human Behavior Reports*, 3, 1-16.

Ivanov, S. (2020). The impact of automation on tourism and hospitality jobs. *Information Technology & Tourism*, 22(2), 205– 215.

Kalinowski, T.B. (2010). *Innowacyjność przedsiębiorstw a systemy zarządzania jakością*. Warszawa: Oficyna.

Kannan, P. & Li, H. (2016). Digital marketing: A framework, review and research agenda. *International Journal of Research in Marketing*, 34, 22-45. doi:<http://dx.doi.org/10.1016/j.ijresmar.2016.11.006>.

Kantar, G. & Erdoğan, I. (2014). Health tourism in Turkey. *Journal of Health Academics*, 1 (1), 15-20.

Kapan, S. (2019). Health tourism in Turkey and in the world. Inspector's Thesis. Ministry of Health Inspection Board, Ankara.

Kemp, S. (2017). Digital 2017: Global Digital Overview. <https://datareportal.com/reports/digital-2017-global-digital-overview> (Erişim Tarihi: 13.09.2023).

Kim, D.W., Kim, K.A., Choi, J.Y., Lee, J.Y. & Kim, S. (2021). Artificial intelligence-based screening for lung cancer using thoracic computed tomography: A retrospective study. *PloS One*, 16(1), e0245604.

Koufi, V. & Schroeder, J. (2021). Utilizing Artificial Intelligence in Health Tourism: An Overview of Opportunities and Challenges. *Journal of Hospitality and Tourism Insights*, 4(1), 69-78.

Kraśiński, Z. (2001). *Rynek usług uzdrowiskowych w Polsce*. Poznań: Wyższa Szkoła Zarządzania i Bankowości.

Li, M., Yin, D., Qiu, H. & Bai, B. (2021). A systematic review of AI technology-based service encounters: Implications for hospitality and tourism operations. *International Journal of Hospitality Management*, 95(1), 102930.

Li, Y., Hu, C., Huang, C. & Duan, L. (2017). The concept of smart tourism in the context of tourism information services. *Tourism Management*, 58, 293-300.

Lin, J. & Yang, Y. (2020). Chatbot Application in Medical Tourism Service: A Literature Review. In *Proceedings of the 2020 International Conference on Business, Management and Industrial Engineering (BMIE2020)* (pp. 311-319).

Liu, S. (2019). Artificial Intelligence (AI) worldwide - Statistics & Facts. Retrieved from: <https://www.statista.com/topics/3104/artificial-intelligence-ai-worldwide>.

Liu, Z., Ren, L., Xiao, C., Zhang, K. & Demian, P. (2022). Virtual reality aided therapy towards health 4.0: A two-decade bibliometric analysis. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 19(3), 1525.

Luxton, D.D. (2016). An introduction to artificial intelligence in behavioral and mental health care, chapter 1, in Luxton, D.D. (Ed.), *Artificial Intelligence in Behavioral and Mental Health Care*, Academic Press, MA, 1-26.

Mann, S. (2013). Vision 2", 0', *IEEE Spectrum*, 50(3), 42-47, doi: 10.1109/MSPEC.2013.6471058.

Niedzielski, P. (2008). Zarządzanie innowacjami w przedsiębiorstwach usługowych. In: B. Filipiak, A. Panasiuk (ed.), *Przedsiębiorstwo usługowe. Zarządzanie*. Warszawa: Wydawnictwo Naukowe PWN.

Osatuyi, B. (2013). Information sharing on social media sites. *Computers in Human Behavior*, 29, 2622-2631.

Öksüz, B. & Altıntaş, V. (2017). Use of Digital Communication Channels in Health Tourism. *Journal of Travel and Hotel Management*, 14(1), 59-75. doi:10.24010/soid.303662

Özen. H. (2021). Evaluation of Digital Health Services in Terms of Sustainable Development Goals, *OPUS International Journal of Society Researches*, 17(38), 5440-5472.

Panasiuk, A. (2013). European Union funds in the development of regional sustainable tourism economy in 2007–2013. 2nd International Scientific Conference Tourism in Southern and Eastern Europe 2013. Opatija: University of Rijeka.

Panasiuk, A. (2014b). *Rynek turystyczny. Studium strukturalne*. Warszawa: Difin.

Panasiuk, A. (ed.) (2014a). *Fundusze Unii Europejskiej w gospodarce turystycznej*. Warszawa, Difin.

Patel, N. & Patel, N. (2020). Role of Artificial Intelligence in Medical Imaging. In *Emerging Trends in Radiology and Imaging* (pp. 73-86).

Peters, M. & Pikkematt, B. (eds.) (2005). *Innovation in hospitality and tourism*. New York: Routledge.

Prahalad, C.K. & Krishnan, M.S. (2010). *Nowa era innowacji*. Warszawa: Wydawnictwa Profesjonalne PWN.

Seyitolu, F. & Ivanov, S. (2020). A conceptual framework of the service delivery system design for hospitality firms in the (post-)viral world: The role of service robots. *International Journal of Hospitality Management*, 91, 102661.

Seyitolu, F. & Ivanov, S. (2021). Servicero bots as a tool for physical distancing in tourism. *Current Issues in Tourism*, 24(12), 1631– 1634.

Subasinghe, M., Magalage, D., Amadoru, N., Amarathunga, L., Bhanupriya, N. & Wijekoon, J.L. (2020). Effectiveness of artificial intelligence, decentralized and distributed systems for prediction and secure channelling for Medical Tourism. 11th IEEE Annual Information Technology, Electronics and Mobile Communication Conference (IEMCON), 314-319.

Szymańska, E. (2013). Procesy innowacyjne przedsiębiorstw świadczących usługi w zakresie organizacji imprez turystycznych. Białystok: Oficyna Wydawnicza Politechniki Białostockiej.

Thompson, T. A., Farahani, S. & Fedorov, A. (2020). Artificial intelligence in healthcare: past, present and future. *American Journal of Roentgenology*, 215(1), 21-31.

Toygar, Ş.A. (2018). E-Health Applications. *Legislative Journal*, (37), 101-123. TR. General Directorate of Health Services, General Presidency of Health Tourism.

Uysal, B. & Ulusinan, E. (2020). Review of Current Digital Health Applications. *Selçuk Health Journal*, 1(1), 46-60.

Wang, Y., Huang, J., Zhang, X. & Gao, H. (2020). Study on the Application of Artificial Intelligence in the Medical Tourism Industry. In 2020 International Conference on Information Science, Parallel and Distributed Systems (ISPDS) (pp. 368-371). IEEE.

Wong, B.K.M., Hazley, S.A.S. (2020). The future of health tourism in the industrial revolution 4.0 era. *Journal of Tourism Futures*, 7(2). 267-272, <https://doi.org/10.1108/JTF-01-2020-0006>.

World Economic Forum (2020). Latin America and Caribbean Travel & Tourism Competitiveness Landscape Report: Assessing Regional Opportunities and Challenges in the Context of COVID-19. Retrieved from: <https://www.weforum.org/reports/latin-america-and-caribbean-travel-tourism-competitiveness-landscape-report-in-the-context-of-covid-19>.

World Tourism Organization and European Travel Commission (2018). Exploring Health Tourism – Executive Summary, UNWTO, Madrid, <https://doi.org/10.18111/978928442030.8>.

Yasmin, A., Tasneem, S. & Fatema, K. (2015). Effectiveness of Digital Marketing in the Challenging Age: An Empirical Study. *International Journal of Management Science and Business Administration*, 1(5), 69-80.

Zhang, L. & Sun, Z. (2019). The Application of artificial intelligence technology in the tourism industry of Jinan. *Journal of Physics: Conference Series IOP Publishing*, 1302(3), 1-5.

Zlatanov, S. & Popesku, J. (2019). Current applications of artificial intelligence in tourism and hospitality. International Scientific conference on information technology and data related research içinde (s. 84-90). Singidunum University.

Yaşlı Bireylerin Yaşam Doyumu Düzeylerinin Yerinde Yaşlanma ve Yaşlanmama Durumuna Göre İncelenmesi

Berfin GÜLTEKİN¹
Dilek KOCABAŞ²

Giriş

Yaşlılığın birçok tanımı bulunmaktadır. Biyolojik boyutuyla yaşlılık, hücre ve organizmalardaki zaman içerisinde gerçekleşen değişimi ifade ederken, sosyal yönden yaşlılık toplumsal roller ve sosyal işlevlerdeki zaman içerisinde meydana gelen değişimler ile eylemlerimizin ve normların değişmesi olarak tanımlanmaktadır. Psikolojik açıdan ise bilişsel açıdan değişiklikleri ifade etmektedir (Birren & Schaire 1990). Yaşlı nüfus kendi içinde de 65-74 yaş “genç yaşlı”, 75-84 yaş “ileri yaşlı”, 85 ve üzeri yaş “çok ileri yaşlı” şeklinde alt gruplara ayrılmıştır (WHO, 1963; Mackinlay, 2001; Multani & Verma, 2007). 65 yaş ve üzerindeki yaştaki nüfus, 2016 yılında 6 milyon 651 bin 503 kişi iken son beş yılda %24 yükselerek 2021 yılında 8 milyon 245 bin 124 kişi olmuştur (TÜİK, 2022). Bu veriler doğrultusunda gerek Türkiye’de hem dünyada nüfusun hızla yaşlanarak artmaya devam ettiği söylenilebilir. Bu kapsamda yaşlı bireylere hem bakım hizmeti hem de sosyal hizmet verme ihtiyacı ortaya çıkmaktadır. Bu sebeple yaşlılık olgusu üzerine düşünülmesi, planlama yapılması, çalışılması ve politikalar üretilmesi gerekmektedir. Yaşlılık sadece bireysel sonuçları olan bir durum olmamakla birlikte toplumsal sonuçları olan da bir durumdur. Bu sebeple yaşlılık durumuna özel sosyal politikaların önemi her geçen gün artmaktadır.

Günümüzde yaşlı nüfusun dünya nüfusu içerisindeki oranının yükselmesiyle birlikte yaşlı bireylerin refah seviyeleri artmış ve yaşlı kesime yönelik sosyal politikaların sayısı da her geçen gün artmıştır. Sosyal politikalarda en dikkat edilmesi gereken noktalardan biri ise yaşlı bireyin çevresinden aldığı yaşam doyumudur. Yaşlı birey kimi zaman yaşam alanını farklılaştırmak zorunda kalabilmekte kimi zaman ise kendi hayatını sürdürdüğü evinde yaşlanma sürecini devam ettirebilmektedir. Fakat kendisinin benimsediği çevrede, yaşlanma sürecini geçiren yaşlılar ile alıştığı çevreden uzak kalan yaşlı bireylerin yaşam doyumunun hangi düzeyde olduğu bilinmemektedir. Yaşlı bireylere bakım verenler birtakım sebeplerden dolayı bakım verme konusunda problem yaşayabilmektedir. Bu sebeple bakım verdikleri kişileri huzur evleri gibi kurumlara vermek zorunda kalabilmekte veya aile üyelerinin istekleriyle kendi yanlarına getirilebilmektedir. Bu durumda yaşlı bireyler yıllardır yaşamını sürdürdüğü evden, çok sayıda hatıraları olan eşyalarını, komşularını, kendi düzenini ve sevdiklerini geride bırakmak zorunda kalabilmektedir. Bu durum ise yaşlı bireyin yaşam doyumunu etkileyebilmektedir.

Literatürde yerinde yaşlanan ve yaşlanmayan bireylerle ilgili az sayıda araştırma bulunmaktadır (Korkut & Dikmen, 2019; Esendemir, 2016a). Yaşlı bireylerin yaşam doyum düzeylerinin yerinde yaşlanma ve yerinde yaşlanmama durumuna göre farklılaşp farklılaşmadığı üzerine herhangi bir araştırmaya rastlanmamıştır. Bu araştırmada, yaşlı

¹ Gültekin, B., Akdeniz Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Gerontoloji Bölümü

² Dr., Kocabaş, D., Akdeniz Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Sağlık Yönetimi Bölümü

bireylerin yaşam doyumu düzeylerinin yerinde yaşlanıp yaşlanmama durumuna ve sosyo-demografik değişkenlere göre farklılaşıp farklılaşmadığı incelenmiştir.

Literatür

Literatür incelendiğinde; Korkut ve Dikmen'in (2019) araştırmasında yaşlı bireylerin hayatlarını sürdürdükleri çevrelerine ilişkin memnuniyet düzeylerini tespit etmeyi amaçlamış ve araştırma sonucunda bireylerin memnuniyet düzeyinin yaşa, medeni duruma, yaşadığı yere, aile bireyleriyle aynı evde yaşama ve kronik hastalık olma durumuna göre farklılaştığı tespit edilmiştir. Esendemir'in (2016b) araştırmasında yaşlıların mekânla bağlantısını tespit edebilmesi açısından Rowles'in içerdenlik teorisinin otobiyografik, soysal bileşenlerin ve fiziki parametrelerinin Türkiye'deki etkilerinin üstünde durmuştur. Araştırma sonucunda bireylerin huzur evi algısının huzur evi yöneticilerinin gözünde bile olumlu olmadığı ortaya çıkmıştır. Ögüt, Düzen ve Polat'ın (2017) huzur evinde yaşamlarını sürdüren yaşlı bireylerin yaşamlarını sürdürdükleri ortamdan memnuniyet düzeylerinin incelendiği araştırmasında ise huzur evinde yaşamlarını sürdüren yaşlı bireylerin yaşamlarını sürdürdükleri ortamdan memnun olduğu tespit edilmiştir. Fakat huzur evinde yaşayan bireyler her ne kadar yaşam memnuniyetine sahip olsalar da eşi ve çocuklarıyla kendi evlerinde ve mahallelerinde yaşamaya özlem duydukları yargısına ulaşılmıştır. Altıparmak'ın (2009) araştırmasında da huzurevinde yaşamını sürdüren yaşlıların sosyal destek ve yaşam doyumunu düzeyini artırabilmek için yaşadığı yerde kişilerin ve arkadaş desteğinin önemli olduğu sonucuna ulaşılmıştır. Yılmaz (2020) araştırmasında yaşlıların yerinde yaşlanmaya ilgili memnuniyet düzeyinin yükseldikçe başarılı yaşlanma sürecinin ve yaşam doyumunun arttığını göstermiştir. Özmete ve Dinç'in (2020) araştırmasında yaşlıların yerinde yaşlanma ve göç açısından kentsel dönüşümle ilgili düşüncelerini incelemiştir. Araştırma sonucunda, yerinde yaşlanma ve göç faktörlerinin katılımcıların kentsel dönüşüm uygulamalarına yönelik düşünceleri üzerinde belirleyici etkiye sahip olduğu sonucuna ulaşılmıştır.

Yerinde Yaşlanma

Yerinde yaşlanma kavramı, çoğunlukla yaşlanırken kendi evinde yaşayabilmek için ideal olan politikaları ifade etme açısından kullanılmaktadır. Yerinde yaşlanmaya duyulan ihtiyaç, çevresel gerontoloji alanındaki bilim insanları arasında ilerleyen bir süreç şeklinde meydana çıkmıştır (Johansson, Josephsson & Lilja, 2009). Çevresel gerontoloji, yaşlı bireyin yaşlanma sürecindeki sosyal, çevresel ve kültürel etkilerin sosyo-fiziksel alanla buluştuğu yerlere dokunmaktadır (Wahl & Wiesman, 2003). Çevresel gerontolojiye ilgi duyan ve bunun üzerine araştırmalar bilim insanları, yaşlanma sürecinin ileri yaşlarda insanların yaşadıkları çevrenin kültürüne, fiziksel ve sosyal durumuna daha fazla bağlı olduklarını düşünmektedirler (Wadu & Cheung, 2019). Aynı zamanda yaşlılık politikalarında gündemde olan “yerinde yaşlanma” terimi, kurum bakımı yerine, yaşlı kişilerin olabildiğince uzun zaman kendi evlerinde ve toplum içerisinde bağımsız bir şekilde (Wiles, & ark., 2011; Cook & Yearn, 2005; Solomon, 2010), sosyal katılım göstererek ve aktif yaşlanma süreci içinde olarak hayatını devam ettirmesidir (Fiessel & ark., 2013). Başka bir tanımda, yerinde yaşlanma “yaş durumunu, ekonomik durumu ve becerilerini insanın kendi evinde ve toplumunda güvenli şekilde, bağımlı hissetmeden ve konforlu şekilde yaşamını devam ettirme yeteneğini arttırmasıdır” (Blumenthal, 2014; Farber, & ark., 2011; Kalinkara & Arpacı, 2013; Kalinkara & Arpacı, 2016). Birey yaşlandığını çevreden kopmasıyla kırılganlık yaşayabilmekte ve psikolojik olarak etkilenebilmektedir. Yerinde yaşlanma terimini sadece bireyin yaşlanma sürecini geçirdiği yer olarak düşünmemek gerekir. Yerinde yaşlanma tek başına konuta odaklanmamakta bireyin yaşlandığı yerin çevresini, toplumunu ve komşuluk ilişkilerini bireylerin o yerde yaşamlarını sürdürmelerinde etkili olarak değerlendirilmektedir (Kalinkara, Arpacı & Denizli, 2013). Yerinde yaşlanma ile bireyin kendi evinde yaşamını sürdürmesinin bireyin yaşamını daha olumlu etkilemesi

beklenmektedir. Temelinde aktif yaşlanma kavramından meydana gelen bu kavram, yaşlıların kendi evlerinde, güvenli, bağımsız, sosyal ve konforlu bir şekilde yaşamını sürdürmesidir (Ahn, Kwon, & Kang, 2017).

Yaşam Doyumu

Yaşam doyumu kavramını ise ilk kez 1961 yılında Neugarten tarafından ifade edilmiştir. Yaşam doyumu, araştırmacıların uzun süredir dikkatlerini çeken bir konudur. Yaşam doyumu kavramı öznel iyi oluş halinin bilişsel bileşeni olmakla beraber kişinin kendi yaşamı hakkında bilişsel yargıları barındırmaktadır. (Diener, 1984). Veenhoven'e (1996) göre yaşam doyumu bir bütün gibi yaşamın kalitesi ve pozitif bir gelişimin derecesi olarak tanımlanmaktadır. Yaşam doyumu, insanın gerçekleşmesini umduğu duygu/ düşünce ile elinde var olanların karşılaştırılması neticesinde ortaya çıkan bir durum ya da sonuç olması ile birlikte, insanın kendi istediği değerlere uygun bir şekilde bütün yaşamını pozitif bir şekilde anlamlandırması olarak tanımlanabilir (Haybron, 2004; Diener & ark., 1985)

Gereç ve Yöntem

Araştırma Antalya'da 07.12.2022-10.10.2023 yılları arasında yapılmıştır. Bu araştırma için nicel araştırma yöntemi olarak anket tekniği kullanılmıştır.

Evren ve Örneklem

Araştırmanın evrenini Antalya da yaşayan 250 yaşlı birey oluşturmakta olup, 125 kişi yerinde yaşlanan ve 125 kişi yerinde yaşlanmayan kişileri kapsamaktadır. Bu çalışmada amaçlı örnekleme yöntemi olan ölçüt örnekleme yöntemleri kullanılmıştır. Ölçüt örnekleme göz önüne alınarak araştırmacı tarafından aşağıdaki ölçütler belirlenmiştir:

- a) Araştırmada grubunun farklı sosyo-ekonomik düzeye sahip olması,
- b) Kendi evinde yaşlanması,
- c) Kendi evinin dışında (çocuk yanında, akraba yanında, torun yanında vb. kişilerin evlerinde yaşamasını ifade etmektedir.) yaşlanması,
- d) Araştırmaya gönüllü olarak katılması gibi ölçütler belirlenmiştir.

Veri Toplama Araçları

Veri toplama aracı olarak Yaşam Doyumu Ölçeği (YDÖ) kullanılmıştır. Ayrıca, sosyo-demografik değişkenler kısmında katılımcılara yaş, cinsiyet, yaşlandığı yer, kiminle birlikte yaşadığı, eğitim durumu ve medeni durum gibi sosyo-demografik özellikler içeren sorular yöneltilmiştir. Sorular katılımcılarla yüz yüze görüşme gerçekleştirilerek araştırmacı tarafından uygulanmıştır.

Yaşam Doyumu

Araştırmada, Diener ve arkadaşları (1985) tarafından geliştirilen ve Dağlı ve Baysal (2016) tarafından Türkçeye uyarlanan Yaşam Doyum Ölçeği (YDÖ) kullanılmıştır. 5'li likert tipi olarak derecelendirilen ölçek 5 maddeden oluşmakta olup, ölçekte ters madde bulunmamaktadır. Ölçeğin güvenirlik değeri 0.85'tir.

Veri Analiz Süreci

Toplanan veriler bilgisayar ortamına aktarıldıktan sonra SPSS 26 istatistiksel analiz programı yardımıyla analiz edilmiştir. Veriler öncesinde hata denetimi yapılmıştır. Sonrasında veriler normallik testi uygulanarak normal dağılım gösterip göstermediğine bakılmıştır. Elde edilen veriler Kruskal Wallis testi ve Mann-Whitney U testiyle değerlendirilmiştir. Varyans

analizi sonucunda gruplar arasında fark bulunduğunda, farkın kaynağını tespit etmek için “Tukey’s-b testi” kullanılmıştır.

Araştırmanın Etiği

Araştırma öncesi **Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurul’undan** 07.12.2022 tarih ve KAEK-751 nolu 2012-KAEK-20 kodlu kararla etik kurul izni **alınmıştır**. Ayrıca, araştırmaya katılan her bir katılımcıya gönüllü katılım ve bilgilendirme formu imzalatılmıştır.

Bulgular

Aşağıdaki yer alan Tablo 1’de katılımcıların sosyo-demografik özelliklerini içeren bilgiler gösterilmektedir.

Tablo 1. Yaşlı Bireylerin Sosyo-Demografik Özellikleri

Değişkenler	N	%
Yaş		
65-69	150	60
70+	100	40
Cinsiyet		
Kadın	115	46
Erkek	135	54
Yaşlandığı yer durumu		
Kendi evi	125	50
Kendi evinin dışında (çocuk yanında, akraba yanında, torun yanında vb.)	125	50
Kiminle yaşıyorsunuz?		
Eşi ile	88	35.2
Tek	37	14.8
Çocuğu ile	47	18.8
Eş ve çocuk	57	22.8
Eş, çocuk ve torun	11	4.4
Kardeş	10	3.4
Eğitim durumu		
Okul yazar olmayan	9	3.6
İlkokul	47	18.8
Ortaokul	24	9.6
Lise	61	24.4
Üniversite/ yüksekokul	101	40.4
Lisansüstü	9	3.6
Medeni durumu		
Evli	159	63.6
Bekâr	12	4.8
Eşi vefat etmiş	56	22.4
Boşanmış	23	9.2
Çalışma durumu		
Hiç çalışmamış	35	14
Çalışıyor	11	4.4
Emekli	204	81.6
Çocuğunuz var mı?		
Var	230	92
Yok	20	8
Çocuk sayısı		
1-2	138	55.2
3-7	94	37.6

Gelir durumunuz?		
Gelir giderden az	78	31.2
Gelir gidere eşit	115	46
Gelir giderden fazla	57	22.8
Yaşadığınız yer		
Köy	2	0.8
İlçe	144	97.6
Belde	4	1.6
Kronik bir sağlık sorununuz var mı?		
Var	150	60
Yok	100	40

Tablo 1’de görüleceği üzere, katılımcıların %60’ı 65-69 yaş aralığında iken, %40’ı 70 ve üzerindedir. Katılımcıların %46’sı kadınlardan oluşurken, %54’ü erkeklerden oluşmaktadır. Katılımcıların %50’si kendi evlerinde eşiyle veya tek başına yaşarken, %50’si kendi evinin dışında çocuklarıyla, torunlarıyla veya kardeşleriyle yaşamaktadır. Katılımcıların eğitim durumuna bakıldığında, %3.6’sı okul yazar olmayan, %18.8’i ilköğretim, %9.6’sı ortaokul, %24.4’ü lise, %40.4’ü üniversite/yükseköğretim, %3.6’sı ise lisansüstü mezundur. Katılımcıların medeni durumuna bakıldığında; %63.6’sı evli, %4.8’i bekâr, %22.4’ü eşi vefat etmiş, %9.2’i ise boşanmıştır.

Araştırmaya katılan katılımcıların çalışma durumu incelendiğinde; %14’ü “Hiç çalışmamış”, %4.4’ü “Çalışıyor”, %81.6’sı “Emekli” dir. Katılımcıların “Çocuğunuz var mı?” sorusuna verdikleri cevapların yüzdesine bakıldığında, “Var” cevabı %92 iken, “Yok” diye cevap verenler %8’ini oluşturmaktadır. Çocuk sayısı 1 ve 2 tane olanlar %55.2’sini oluştururken, 3 ile 7 arasında olanlar %37,6’sını kapsamaktadır. Araştırmaya katılan katılımcıların gelir durumuna bakıldığında, %3.2’si gelir giderden az, %46’sı gelir gidere eşit, %22.8’i gelir giderden fazla şeklindedir. Yaşadıkları yere bakıldığında, %0.8’i köy, %97.6’sı ilçe, %1.6’sı ise beldede yaşamaktadır. Araştırmada kronik bir sağlık sıkıntısı olan yaşlı bireylerin %60’ını, %40’ının herhangi bir kronik bir sağlık sıkıntısı yoktur.

Tablo 2. Yaşlı Bireylerin Yaşam Doyumu Düzeylerinin Yerinde Yaşlanma ve Yerinde Yaşlanmama Durumuna Göre İncelenmesi

Yaşlandığı yer durumu	Ort. ± SD	N	Z	Puanı istatistik
Kendi evi	3.03±1.06	125	-1,525	p= 0.12
Kendi evinin dışında	2.8 ±1.04	125		U= 6942.000

Not. Kendi evinin dışında ifadesi yaşlı bireylerin “çocuk, akraba, torun yanında vb.” kişilerin evlerinde yaşamasını ifade etmektedir.

Tablo 2’de kendi evinde yaşayan (yerinde yaşayan) bireylerin yaşam doyumu düzeyinin 3.03±1.06 olduğu görülmektedir. Kendi evinin dışında yaşayan (yerinde yaşanmayan) bireylerin yaşam doyumu düzeyinin ortalaması ve standart sapması ise 2.83±1.04’tür. Yapılan analiz neticesinde bireylerin yaşam doyumu düzeylerinin yerinde yaşlanma ve yerinde yaşlanmama durumuna göre istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık göstermediği sonucuna ulaşılmıştır (p> 0.05).

Tablo 3’te katılımcıların yaşam doyumu düzeylerinin yaş, cinsiyet, kronik bir hastalık, yaşadığı yer, yaşlandığı yer ve çalışma durumu değişkenlerine göre farklılaşmadığı ortaya çıkmıştır (p> 0.05). Katılımcıların yaşam doyumu düzeylerinin eğitim durumu değişkenine göre farklılaşıp farklılaşmadığı incelendiğinde istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık olduğu ortaya çıkmıştır (p< 0.05). Lisansüstü eğitime sahip katılımcıların yaşam doyumu düzeyinin

diğer katılımcılara göre daha yüksek olduğu tespit edilmiştir. Katılımcıların yaşam doyumu düzeyleri medeni durum değişkenine göre karşılaştırıldığında ise istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık olduğu ortaya çıkmıştır ($p < 0.05$). Bu farklılık evli olanların yaşam doyumu düzeylerinin bekâr olanlardan fazla olmasından kaynaklanmaktadır. Ayrıca, katılımcıların yaşam doyumu düzeyin çalışma durumu değişkenine göre karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık göstermediği tespit edilmiştir ($p > 0.05$).

Katılımcıların yaşam doyumu düzeyleri çocuğu olma durumuna göre karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık olduğu tespit edilmiştir ($p < 0.05$). Çocuğu olan bireylerin yaşam doyumu düzeylerinin çocuğu olmayanlara göre daha yüksek olduğu ortaya çıkmıştır. Ayrıca, katılımcıların yaşam doyumu düzeyi çocuk sayısı değişkenine göre farklılık göstermektedir ($p < 0.05$). 1 ya da 2 çocuğu olanların yaşam doyumu düzeyleri 3 ile 7 arasında çocuğu olan bireylere göre daha yüksektir.

Tablo 3. Yaşlı Bireylerin Yaşam Doyum Düzeylerinin Sosyo-Demografik Değişkenlere Göre Karşılaştırılması

Değişkenler	N	Ort. $\pm$ SD	Z	Puani istatistik
Yaş				
65-69	150	3.10 $\pm$ 0.99	Z= 1.256	p= 0.20 U= 6797.500
70+	100	2.81 $\pm$ 1.11		
Cinsiyet				
Kadın	115	3.03 $\pm$ 1.06	Z=-.467	p= 0.64 U= 7497.000
Erkek	135	2.93 $\pm$ 1.04		
Yaşlandığı yer durumu				
Kendi evi	125	3.12 $\pm$ 1.06	Z=-1.525	p= 0.12 U= 6942.000
Kendi evinin dışında	125	2.84 $\pm$ 1.04		
Eğitim durumu				
Okul yazar olmayan	9	2.6 $\pm$ 0.72		p= 0.49 * KW= 11.028
İlkokul	47	2.78 $\pm$ 1.02		
Ortaokul	24	3.08 $\pm$ 1.11		
Lise	61	2.69 $\pm$ 1.13		
Üniversite/yüksekokul	101	3.06 $\pm$ 0.99		
Lisansüstü	9	3.72 $\pm$ 0.88		
Medeni durumu				
Evli	159	3.02 $\pm$ 1.02		p= 0.01* KW= 10,175
Bekâr	12	2.20 $\pm$ 0.73		
Eşi vefat etmiş	56	2.73 $\pm$ 1.05		
Boşanmış	23	3.08 $\pm$ 1.20		
Çalışma durumu				
Hiç çalışmamış	35	2.70 $\pm$ 1.21		p= 0.320 KW= 2.225
Çalışıyor	11	3.06 $\pm$ 0.88		
Emekli	204	3.02 $\pm$ 1.03		
Çocuğunuz var mı?				
Var	230	2.98 $\pm$ 1.05	Z=-3.116	p= 0.00* U= 1335.000
Yok	20	2.4 $\pm$ 1.41		
Çocuk sayısı				
1-2	138	3.10 $\pm$ 1.02	Z=-2.047	p= 0.04* U= 5460.500
3-7	94	2.79 $\pm$ 1.09		
Gelir durumunuz?				
Gelir giderden az	78	2.24 $\pm$ 0.93		p=0.00* KW=55.541
Gelir gidere eşit	115	3.18 $\pm$ 0.90		

Gelir giderden fazla	57	3.50± 0.98	
Yaşadığınız yer			
Köy	2	2.20±1.13	p= 0.44
İlçe	144	2.988±1.06	KW=1.639
Belde	4	2.80± 0.28	
Kronik bir sağlık sorununuz var mı?			
Var	150	2.87±1.09	Z=-1.502
Yok	100	3.14± 0.98	p= 0.13 U= 6660.000

Yaşam doyumu düzeyinin gelir durumu değişkenine göre farklılaşıp farklılaşmadığı incelendiğinde ise istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık olduğu tespit edilmiştir ($p < 0.05$). Geliri giderinden fazla olan bireylerin yaşam doyumu düzeylerinin geliri giderine eşit ve geliri giderinden az olan bireylere göre daha yüksek olduğu ortaya çıkmıştır. Ayrıca, katılımcıların yaşam doyumu düzeylerinin yaşadığı yer (köy, ilçe, belde) ve kronik bir sağlık sıkıntısı olup olmaması değişkenlerine göre de farklılık göstermediği tespit edilmiştir ($p > 0.05$).

Tartışma

Gelişme sürecinde ve gelişmiş ülkelerde yaşlı nüfus sayısı hızla artış göstermektedir. Yaşlı nüfusun artması ile birlikte dünya üzerinde yaşlılara yönelik araştırmalara ilgi duyulmuştur. Sosyal politikaların yaşlılara yönelik çalışmalarında yaşlı bireylerin refah seviyelerini artırmak için planlamalar yapılmıştır ve bu planlamalara yönelik yeni kavramlar ve politikalar belirlenmiştir. Bunlardan bir tanesi de yerinde yaşlanma kavramıdır. Bu konu üzerine yapılan çalışmalar incelendiğinde az sayıda araştırmaya rastlanmıştır. Araştırma hem bu konu üzerinden literatürün genişlemesini sağlayabilecek hem de yaşlılık politikalarına ışık tutacaktır.

Araştırmada yaşlı bireylerin yaşam doyumu düzeylerinin yerinde yaşlanma ve yerinde yaşlanmama durumuna göre farklılık gösterip göstermediği incelenmiştir. Ayrıca, yaşlı bireylerin yaşam doyumu düzeylerinin sosyo-demografik özelliklere göre farklılık gösterip göstermediği araştırılmıştır. Araştırma sonucunda yaşlı bireylerin yaşam doyumu düzeylerinin yerinde yaşlanma ve yerinde yaşlanmama durumuna göre anlamlı bir farklılık göstermediği ortaya çıkmıştır ($p > 0.05$). Ögüt, Düzen ve Polat'ın (2017) huzur evinde yaşamını sürdüren yaşlı bireylerin memnuniyet düzeylerini inceledikleri çalışmasında da araştırma sonuçlarımıza benzer sonuçlar elde edilmiştir.

Araştırmada katılımcıların yaşam doyumu düzeylerinin çocuk sahip olma ve çocuk sayısı değişkenine göre istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık gösterdiği tespit edilmiştir ($p < 0.05$). Araştırmada, çocuk sahibi olan yaşlı bireylerin yaşam doyumu düzeylerinin daha yüksek olduğu ortaya çıkmıştır. Bu durum aile içindeki çocukların yaşlı aile üyelerine bakım, sevgi, şefkat sağlayarak yaşlı bireylerin yaşayabileceği olumsuz duyguları en aza indirebilmesiyle açıklanabilir (Sun& ark., 2011). Ayrıca, çocuk sayısı 1 ya da 2 tane olanların yaşam doyumu düzeylerinin 3 ile 7 arasında çocuğu olan bireylere göre daha yüksek olduğu ortaya çıkmıştır.

Katılımcıların yaşam doyumu düzeylerinin eğitim durumuna göre farklılaşıp farklılaşmadığı incelendiğinde, istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık olduğu tespit edilmiştir ($p < 0.05$). Lisansüstü eğitim düzeyine sahip katılımcıların yaşam doyumu diğer eğitim düzeyine sahip katılımcılara göre daha yüksektir. Pinquart ve Sörensen'in (2000) çalışmasında da araştırma sonuçlarına benzer sonuçlar elde edilmiş olup eğitim düzeyinin yaşam doyumunu

etkilediği ortaya çıkmıştır. Ayrıca, yakın zamanda yapılan bir çalışmada da, yaşlı bireylerin eğitim düzeyinin yaşam doyumunu etkileyebileceği ortaya çıkmıştır (Kim & Kim, 2015).

Araştırmada katılımcıların yaşam doyumunu düzeylerinin medeni duruma göre farklılaşıp farklılaşmadığı incelendiğinde, istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık olduğu tespit edilmiştir ($p < 0.05$). Bu farklılık evli bireylerin yaşam doyumunun bekâr bireylere göre daha yüksek olmasından kaynaklanmaktadır. Yeşiltepe ve Çelik'in (2014) yaptığı araştırmada da bireyin evli olmasının yaşam doyumunu etkilediği ortaya çıkmıştır. Literatürde yer alan diğer araştırmalarda da araştırma sonuçlarımıza benzer sonuçlar elde edilmiş olup evli bireylerin yaşam doyumunu düzeylerinin bekâr olanlara göre daha yüksek olduğu tespit edilmiştir (Diener & Oishi, 2000; Ben-Zur, 2012). Bu sonuç bireylerin yaşamlarını sürdürürken yanlarında eşlerinin olmasının yaşam doyum düzeylerinin artmasına katkı sağlayabileceğini düşündürmektedir.

Araştırmada son olarak katılımcıların yaşam doyumunu düzeylerinin gelir düzeyine göre farklılık gösterip göstermediği incelendiğinde, istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık gösterdiği ortaya çıkmıştır ($p < 0.05$). Bu farklılık geliri giderden fazla olanlarla geliri giderden az olanlar arasında ve geliri gidere eşit olanlarla geliri giderden az olanlar arasında kaynaklanmaktadır. Çirkin ve Göksel'in (2016) yaptığı araştırma da araştırma sonuçlarımızla benzerlik göstermekte olup gelir durumunun yaşam doyumunu etkilediği ortaya çıkmıştır.

Sonuç

Araştırmada yaşlı bireylerinde yaşam doyumunu düzeylerinin yerinde yaşlanma ve yerinde yaşlanmama durumuna göre her ne kadar değişiklik göstermesi beklenilse de araştırma sonucunda yaşam doyumunu ile yerinde yaşlanma durumu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık olmadığı ortaya çıkmıştır. Araştırmada yaşam doyumunu düzeyinin sosyo-demografik faktörlerden çocuk sahibi olma, çocuk sayısı, medeni durum, eğitim durumu ve gelir durumu değişkenlerine göre farklılık gösterdiği tespit edilmiştir. Bu kapsamda araştırma sonuçları yaşlı bireylere yönelik sağlık alanındaki uygulamaların etkili bir şekilde planlanması ve yaşlıların refahını ve mutluluğunu arttırmaya yönelik politikaların geliştirilmesi açısından önemlidir.

Bu araştırma, TÜBİTAK 2209-A Üniversite Öğrencileri Araştırma Projeleri Destekleme Programı tarafından desteklenmiştir.

KAYNAKÇA

Ahn, M., Kwon, H. J. & Kang, J. (2017). Supporting aging-in-place well: findings from a cluster analysis of the reasons for aging-in-place and perceptions of well-being, *Journal of Applied Gerontology*, 39 (1), 3-15.

Altıparmak, S. (2009). Huzurevinde yaşayan yaşlı bireylerin yaşam doyumu, sosyal destek düzeyleri ve etkileyen faktörler, *Ü.Sağ.Bil.Tıp Dergisi*, 23 (3), 159-164.

Ben-Zur, H. (2012). Loneliness, optimism, and well-being among married, divorced, and widowed individuals, *The Journal of Psychology*, 146 (2), 23-36.

Birren, J. & Schaie, K. (1990). *Handbook of the Psychology of Aging*, Third ed. San Diego California: Academic press.

Blumenthal, S. (2014). Aging in place: An intergenerational priority. (16/04/2023 tarihinde http://www.huffingtonpost.com/susanblumenthal/post_8756_b_6315082.html adresinden ulaşılmıştır).

Cook, C. C., Years, M. H. & Martin, P. (2005), Aging in place: Home modifications among rural and urban elderly. *Housing and Society*, 32(1), 85-106.

Çirkin, Z. & Göksel, T. (2016). Mutluluk ve gelir. *SBF Dergisi*, 71(2), 375-400.

Dağlı, A. & Baysal, N. (2016). Yaşam doyumu ölçeğinin Türkçeye uyarlanması: geçerlilik ve güvenirlik çalışması. *Elektronik Sosyal Bilimler Dergisi*, 15(59), 1250-1262.

Diener, E. (1984). Subjective well-being. *Psychological Bulletin*, 95, 542-575.

Diener, E., & Oishi, S. (2000). *Money and happiness: Income and subjective well-being across nations*, In E. Diener and E. M. Suh (Eds.), *Culture and subjective wellbeing*. Cambridge: MIT press.

Diener, E., Emmons, R. A., Larsen, R. J. & Griffin, S. (1985). The satisfaction with life scale. *Journal of Personality Assessment*, 49 (1), 71-75.

Esendemir, Ş. (2016). Türkiye’de yerinde yaşlanma ve mekân gerontolojisinin temel parametreleri, *Sosyal Politika Çalışmaları Dergisi*, 36(2), 411-429.

Farber, N., Shinkle, D., Lynott, J., Fox-Grage, W. & Harrell, R. (2011). *Aging in place: a state survey of livability policies and practices*, Washington: AARP Public Policy Institute.

Fiessel, W., Kulyk, M.R., Peel, B., Pfeifer, S., Robert, J. A. & Statler, K. (2013). *Aging in place: a saskatchewan perspective*, (14.05.2023 tarihinde. <http://citeseerx.ist.psu.edu/viewdoc/download?doi=10.1.1.199.9197&rep=rep1&type=pdf> adresinden alınmıştır).

Haybron, D. M. (2004). *Happiness and The Importance of Life Satisfaction*. Delivered at the Department of Philosophy: University of Arizona.

Jeong, J. H. (2015). The changes of the elderly’s residential environment and life satisfaction in rural area, *Journal of the Korean Institute of Rural Architecture*, 17(4), 1-8.

Johansson, K., Josephsson, S. & Lilja, M. (2009). Creating possibilities for action in the presence of environmental barriers in the process of ‘ageing in place, *Ageing and Society*, 29(1), 49-70.

Kalınkara, V. & Arpacı, F. (2016). Yerinde yaşlanma yaşlılık: disiplinler arası yaklaşım, sorunlar, çözümler2. Ankara: Nobel Yayıncılık.

Kalinkara, V., Arpacı, F. & Denizli, Ç. (2013). Yerinde Yaşlanma. *VII. Ulusal Yaşlılık Kongresi*, Karabük, (s.54-60).

Kim, J. S. & Kim, P. S. (2015). The impact of make-up education program on elderly women's make-up satisfaction and self-esteem the Korea. *Journal of the Korea Convergence Society*, 6(5),107–114.

Korkut, G. & Dikmen, T. (2019). Evde yaşayan yaşlı bireylerin yerinde yaşlanmaya ilişkin tutumlarının sosyo-demografik değişkenler bağlamında incelenmesi, *Iğdır Üniversitesi Sosyal Bilimler Dergisi*, 22, 93-118.

Mackinlay, E. (2001). *The spiritual dimension of ageing*, First ed. United Kingdom: Jessica Kingsley Publishers.

Multani, N. & Verma, S. (2007). Principles of Geriatric Physiotherapy, *Jaypee Brothers medical publishers LTD*: New Delhi.

Öğüt, S., Düzen, K. Ö. & Polat, M. (2017). Huzurevlerinde yaşayan yaşlıların yerinde yaşlanma konusundaki duygu ve düşünceleri, *Manisa CBU Sağlık Bilimleri Enstitüsü Dergisi*, 4(1), 522-526.

Özmete, E. & Dinç, B. (2020). Yaşlıların “göç ve yerinde yaşlanma, bağlamında kentsel dönüşüm ile ilgili değerlendirmeleri, *Sosyal Politika Çalışmaları Dergisi*, 20(46), 197-234.

Pinquart, M. & Sorensen, S. (2000). Influences of socioeconomic status, social network, and competence on subjective well-being in later life: A meta-analysis, *Psychology and Aging*, 15(2), 187–224.

Solomon, E. (2010). *Housing Policy Solutions to Support Aging in Place*. Washington: AARP Public Policy Institute.

Sun, X., Lucas, H., Meng, Q. & Zhang, Y. (2011). Associations between living arrangements and healthrelated quality of life of urban elderly people: a study from China, *Quality of Life Research*, 20(3), 359–369.

TÜİK, (2021). *İstatistiklerle Yaşlılar*. (21.06.2023 tarihinde <https://data.tuik.gov.tr/Bulten/Index?p=Istatistiklerle-Yaslilar-2021-45636> adresinden alınmıştır).

Veenhoven, R. (1996). *The study of life satisfaction*. In: W. E. Saris, R. Veenhoven, A. C. Scherpenzeel ve B. Bunting (Eds). A comparative study of satisfaction with life in Europe: Eötvös University Press.

Wadu Mesthrige, J. & Cheung, S. (2019). Critical evaluation of ‘ageing in place’ in redeveloped public rental housing estates in Hong Kong, *Ageing and Society*, 1-34.

Wahl, H. W. & Weisman, G. D. (2003). Environmental gerontology at the beginning of the new millennium: reflections on its historical, empirical, and theoretical development, *The Gerontologist*, 43 (5), 616-27.

WHO. (1963). Health Protection of the Elderly and the Aged and the Prevention of Premature Aging, *Report on a Seminar Convened by the World Health Organization*, Kiev.

Wiles, J. L., Leibing, A., Guberman, N., Reeve, J. & Allen, R. E .S. (2011). The meaning of “aging in place” to older people, *The Gerontologist*, 52(3), 357-366.

Yeşiltepe, S. S. & Çelik, M. (2014). Öğretmenlerin evlilik uyumlarının psikolojik iyi olma ve bazı değişkenler açısından incelenmesi. *İlköğretim Online*, 13(3), 992-1013.

Yılmaz, C. K. (2020). Yaşlı bireylerde yerinde yaşlanma ile başarılı yaşlanma ve yaşam doyumu arasındaki ilişkinin belirlenmesi, *Sağlık ve Toplum Dergisi*, 3, 38-48.

Propolisin Biyokimyası ve Biyolojik Önemi

Farnoud NASİRİ¹
Yeliz KAYA KARTAL²
Tevhide SEL³

Giriş

Yapışkan reçinemsi bir madde olan propolisi balarılar değişik bitkilerden toplayarak kovanlarını dış etkenlerden, mikroorganizmalar ve diğer zararlılardan korumak için propolis ile kaplarlar. Propolis, arılar tarafından değişik bitki tomurcuklarından yaprak ve gövdeleri ile reçine salgılayan çeşitli çam türleri, atkestanesi, gürgen, söğüt, karaağaç, kayın ve kestane gibi ağaçlardan toplanır. Arı türleri arasında propolis biriktirmede farklılıklar vardır, bazı türler daha fazla propolis biriktirirken, tropik bölgelerde bulunan arılar hiç propolis biriktirmezler.

Propolis renkli, kompleks kimyasal kompozisyona sahip bir materyaldir. İşçi arılar propolisi, bitkilerin özellikle tomurcuk ve sürgünlerinden toplarlar. (Burdock, 1998). Bal arıları reçineyi toplarken çiğneyip tükürük enzimleri ile karıştırarak kısmen sindirirler. Toplama esnasında polenle karışan reçine daha sonra arı mumu ile karıştırılarak kullanılır (Banskota & ark., 2002 & Burdock, 1998). Tükürük enzimleriyle karışan propolisin kimyasal yapısında meydana gelen değişikliklerle propolisin standardize edilmesinde güçlükler oluşur (Burdock, 1998). Propolisin toplandığı coğrafik bölge ve iklime bağlı olarak da içeriği değiştiği için standardize edilmesi pek mümkün değildir (Banskota & ark., 2000). İşçi arılar propolisi kovanda değişik amaçlarla kullanırlar. Propolisin asıl rolü arıları hastalıklara karşı korumaktır. Arılar kovan iç duvarlarının her tarafını ince bir tabaka propolis ile mikroorganizmalardan korumak için kaplarlar. Kovan sıcak, nemli ve kapalı bir ünite olup, mikroorganizmaların üreyebilmesi için mükemmel bir ortamdır. Propolis nedeniyle kovan bakteri ve mantarlardan korunurken, genç larvalar da hastalıktan korunurlar. Arılar, kraliçe arı yumurtalarını bırakmadan önce petek gözlerini propolis ile astarlayarak o bölgenin bakterilerden arınmasını sağlarlar. Herhangi bir zararlı, örneğin fare, böcek, vb. kovana girerse sokularak öldürülür ve daha sonra propolisin koruyucu astarı ile kaplanır. Bu astar zararlıının bozulması ile ortaya çıkacak bakteriyel ya da viral enfeksiyonlara karşı koloniyi korur (Gençay & Sorkun, 2002 & Uçar, 2021).

Propolisin ikinci rolü kovanın güçlendirilmesini sağlamaktır. Bunu da kovandaki çatlak ve yarıkları kapatıp, soğuk ve yağmurdan koruyarak ve girişi dış etmenlere karşı mümkün olduğu kadar daraltarak yapar. Kovan duvarlarının kaplanması, deliklerinin küçültülmesinin bir nedeni de yavru yetiştirme sırasında hava ve su buhar kaybının azaltılması olduğu ileri sürülmektedir (Gençay & Sorkun, 2002). Kovan içinde dış atmosferden çok daha az oranda mikroorganizma bulunması, propolisin kimyasal özelliklerini ve önemini göstermektedir (Kutluca, 2003).

¹ Vet Hek Dr, Ankara Üniversitesi Veteriner Fakültesi

² Dr Araş Gör, Ankara Üniversitesi Veteriner Fakültesi

³ Prof Dr, Ankara Üniversitesi Veteriner Fakültesi

Koloni başına propolis veriminin 50 ile 250 g arasında olduğu ancak bunun 600 g'a kadar çıkarılabileceği bildirilmektedir. Üretilen propolisin temizliğini kontrol etmek için basit bir test yapılmaktadır. Sert ve katı haldeki propolis iyice ezildikten sonra bir miktar ılık su ile cam bir kavanozda iyice çalkalanır ve yabancı maddelerin uzaklaşması sağlanır (Tarım ve Köyişleri Bakanlığı, 2004). Propolisin toksik olmaması, başka ilaçlara göre önemli bir avantajdır. Buna karşın propolisin tam zararsız bir ilaç şekli olduğu da henüz kesin olarak tespit edilememiştir. Günümüzde propolis dünya ticaretinde düzenli olarak alınıp satılan bir ürün haline gelmiştir. Propolisten üretilen kapsül, tablet, çiğnemek ya da içmek için hazırlanmış granül ilaçlar, boğaz pastilleri, diş macunları, çiklet gibi ürünleri Avrupa pazarlarında bulmak mümkündür (Tarım ve Köyişleri Bakanlığı, 2004). Propolisin toplanmasında sıcaklık derecesi önemli bir rol oynar. Yüksek sıcaklık dereceleri propolisi yumuşattığından toplanması, taşınması ve diğer kullanımla ilgili işlemler kolaylaşır (Hepburn & Kurstjens, 1984). Arılar sabahın erken saatlerinde propolis toplamazlar. Genel olarak saat 10'dan sonra toplama işi başlar. Saat ilerledikçe ve sıcaklık derecesi arttıkça propolis toplama çalışmaları hızlanır. Tek arka ayakla veya her iki ayakla akşamüzeri, propolis taşıyan arılar ertesi gün tarlacı arı grubuna katılmakta ve öğlene kadar güneşlenmektedirler. Çünkü propolis yükünün boşaltılması için onu güneşte yumuşatmak gerekmektedir. Arı kolonisinin mikroplara karşı kendilerini koruyabilmeleri antibiyotikler ile ilgili bitkileri seçmeleri, bir başka deyişle aktif propolis taşıyıcı bitkileri bulmalarına bağlıdır (Kaal, 1992).

Propolis'in Tarihçesi

İnsanoğlu propolisi çok eski çağlardan beri farklı amaçlar için kullanmışlardır. Uzun yıllar boyunca propolisten tıpta çeşitli amaçlar için yararlanılmıştır. Günümüze kadar gelen eski Yunan yazıtları propolisin iltihaplanan yaralar ve diş çürükleri için tedavi amacıyla kullanıldığını tanımlarken, Romalılar döneminde yara üzerine konulan lapa benzeri karışımın içerisine katılarak kullanılmaktaydı. İbranice eski vasiyetnamelerde "Tzori" olarak geçmektedir ve tedavi edici özelliklerinden bahsedilmektedir. Avrupa'daki onikinci yüzyıl kayıtları propolisin medikal preparatlarının ağız ve yara enfeksiyonlarının tedavisi ve diş sağlığı için kullanımından bahsetmektedir. Propolis son zamanlarda oldukça popüler hale gelmiştir. İnsanlık için bu reçinemsî yapının keşfedilen yararları henüz çok az aydınlatılabilmektedir. Propolisin kelime anlamı eski Yunanca'dan gelmektedir. "Pro"; ön giriş ve "polis"; şehir anlamına gelmekte, bal arılarının kovan savunması ile ilgili olarak kullanılmıştır. Propolis çok eski çağlarda ilk kez Yunanlılar tarafından keşfedilerek doğal bir antibiyotik olarak kullanılmıştır. Mikroorganizmalara karşı aktivitesi propolisin çok önemli karakteristik bir özelliğidir. Bu özellik antik çağlardan beri tedavi amaçlı olarak insanlar tarafından kullanılmaktadır. Propolis sahip olduğu özelliklerinden dolayı 1960'ların sonundan itibaren bilim adamlarının dikkatini çekmiştir ve günümüze kadar propolisin terapötik kullanımı, farmakolojisi, biyolojik aktiviteleri ve kimyasal yapısı üzerine pek çok araştırma yapılmıştır. İlk kapsamlı yayın 1979 da Ghisalberti (1979) tarafından yayınlanmıştır. Yazar son 70 yıl süresince (20. Yüzyıl başlarından bu yana) yayımlanmış propolis hakkındaki çoğu bilgiyi toplamıştır. Yazısında propolisin yapısının büyük bir kısmının bilinmediğini bu nedenle sağlık alanında kullanılmasını tavsiye etmediğini ve çok daha fazla çalışılması gerektiğini, özellikle terapötik sonuçlarının tam anlamıyla ele alınabileceğine dikkat çekmiştir. Bundan 20 yıl kadar sonra propolisin biyolojik aktivitesi ve kimyası üzerine önemli bir bilgi ortaya çıkmış, terapideki uygulanması değiştirilmiştir. Temel problem toplanma yerine bağlı olarak kimyasal içeriğin dikkat çekici şekilde değişmesi olarak bildirilmiştir. Çünkü farklı ekosistemlerde farklı bitkiler ve salgıları propolis kaynağı olarak görev görmektedir (Ghisalberti, 1979 & Marcucci, 1995).

Son yıllarda modern arı yetiştiriciliğinde propolis toplama eğilimi yüksek arı ırkları ile çalışmak arıcının çalışma koşullarını ve bal hasadını zorlaştırmakta, petekli balın pazar değerini düşürmektedir. Ancak propolisin tıp, veteriner hekimlik, dişçilik, kozmetik ve bitkisel üretim alanlarında insanlara son derece yararlı yönleri ortaya konulduktan sonra bazı ülkelerde propolis üretimi son derece önem kazanmıştır. Günümüzde ise artan bir popülerlik kazanmıştır. Arılar propolisi milyonlarca, insanlarsa binlerce yıldır kullanmaktadır. Arılar ve insanoğlu propolisin birçok yararlı özelliklerinden faydalanmışlardır. İnsanlık için bu reçinemsi yapının keşfedilen yararları henüz çok az kalmaktadır (Ghisalberti, 1979).

Propolis'in fiziksel ve kimyasal yapısı:

Fiziksel özellikler:

Propolis 15-25°C arasında mum kıvamında elastik bir yapı göstermekte, soğukta katı kırılğan bir şekle dönüşmektedir. Yüksek sıcaklıklarda (30-40 °C) yumuşayıp yapışkan bir durum almakta, 80°C' de kısmen erimektedir. Propolisin rengi bitki kaynağına bağlı olarak sarı, yeşil ve koyu kahverengine kadar değişim göstermektedir. Propolis, eter, kloroform, aseton ve diğer organik çözücülerde kısmen, %95'lik alkolde büyük ölçüde çözünmekte, suda çok az çözünmekte veya hiç çözünmemektedir. Propolis, tıbbi alanda %70'lik alkolde çözünmüş çözelti olarak kullanılmaktadır (Kumova & ark., 2002).

Kimyasal özellikleri:

Propolislerin farklı bölgelerden toplanmasına ve farklı kimyasal içeriklere sahip olmasına rağmen, genelde aktif oldukları ve benzer biyolojik özellikler gösterdikleri savunulmuştur (Banskota & ark, 2002). Propolis genel olarak %50 reçine ve bitki balsamı, %30 arı mumu, %10 esansiyel ve aromatik yağlar, %5 polen, %5 çeşitli organik kalıntılardan oluşur.

Propolisdeki temel kimyasal sınıflar; flavonoidler, fenolik ve çeşitli aromatik bileşiklerdir. Bu sınıflar dışında birçok B-kompleks vitamini, önemli mineralleri ve eser elementleri de içerir. Farklı propolis örneklerinden bugüne kadar 200'den fazla bileşik izole edilmiştir. Genel olarak birçok örnekte yağ, fenolik asitler ve esterleri, flavonoidler (flavonlar, flavanonlar, flavonoller, dihidroflavonoller, chalconler), terpenler, β -steroidler, aromatik aldehytler ve alkoller, sesquiterpenler, naftalin ve stilbene türevleri ortak olarak bulunmuştur (Burdock, 1998; Marcucci, 1995& Marcucci & ark., 2001).

Flavonoidler

Bugüne kadar propoliste 38'den fazla flavonoid izole edilmiştir. Bunlar arasında başlıca galangin, kaempferol, quercetin, pinocembrin, pinostobin ve pinobanksin örnek verilebilir. Propolisin fenolik bileşikleri arasında başlıca sinnamil alkol, sinnamik asit, vanillin, benzil alkol, benzoik asit, kafeik asit ve esterleri, ferulik asit yer almaktadır (Kolankaya & ark., 2002). Çizelge 1'de propoliste bulunan bazı flavonoidler ve fenolik bileşikler verilmiştir.

Tablo 1. Propoliste bulunan bazı flavonoidler ve fenolik bileşikler (Campos & ark., 1997 & Koo & ark., 2002).

Flavonlar	Flavononlar	Flavoneller	Dihidro Flavoneller	Sinnamik asit türevleri	Diğer türevleri
Apigenin	Kaempferol	Pinocembrin	Pinobanksin	Ferulik asit	11-Farnesol (sesquiterpen)
Asasetin	Kaempferid	Sakuranetin	Pinobanksin- 3- asetate	Kafeik asit	Caryophyllene (terpenoid)
Baisetin	Galangin	İsosakuranetin	Pinobanksin- 7-metil ether Terpincol	p-Kumarik asit	Terpincol (terpenoid)
Krisin	İsohamnetin				Benzoik asit
Luteolin	Rhamnetin				Syringaldehit (diterpenikasit)
Tektokrisin	Myrisetin				Protocate huikasit (benzoik asit türevi)
	Fisetin				Vanillin (benzaldehit türevi)
	Rutin				

Bal Mumu ve Yağ Asitleri

Propoliste bulunan bal mumu ve yağ asitleri propolisin yaklaşık %30'unu oluşturur (Çolak, 2003). Bal mumu başlıca mono esterler, diesterler, uzun zincirli hidrokarbonlar, hidroksiesterler, poliestherler, uzun zincirli yağ asitleri, triesterler ve asit esterlerinden oluşur (Campos & ark., 1997). Bal mumunun yapışkan özelliği antik Mısır'da mumyalama (Benson & ark., 1978) ve Almanya'da Buzul Çağı zamanında yapıştırıcı ajan (Baales & ark., 2017) olarak kullanılmıştır.

Esansiyel Yağlar

Propolisteki uçucu bileşenler propolisin yaklaşık %10'unu oluşturur (Çolak, 2003). Uçucu bileşenlerden asit ve ester başlığı altında miristik asit, sinamik asit, palmitik asit, dihidrosinamik asit, izovalerianik asit örnek verilebilir. Alkol, fenol ve aldehit başlığı altında 2-feniletanol, benzil alkol, etilfenol, benzaldehit sayılabilir. Monoterpen başlığı altında x-pinene, terpinen-4-ol ve p-Cimene, sesquiterpen başlığı altında ise spatulenol ve nerolidol örnek verilebilir. C8-C25 arasındaki hidrokarbonlar ve aromatik hidrokarbonlarda uçucu bileşenler arasında yer alır (Bankova & ark., 1998 ve Bankova & ark., 1999). Ancak Schmidt ve arkadaşlarına göre propoliste bulunan uçucu yağlar, terpenler ve arı mumu propolisin etkisini ve kimyasal özelliklerini anlamlı bir şekilde etkilememektedir (Campos & ark., 1997).

Propolis'in Kimyasal Kompozisyonundaki Farklılıklar

Propolisin kompozisyonu, propolisin toplandığı bölgedeki yerel bitki örtüsünde arılar tarafından kullanılan bitki türleri, toplanan bitki bileşenleri, toplama mevsimi, iklim, arıların beslenme tipi ve kraliçe arıdaki genetik farklılıklar gibi faktörlere bağlı olarak çeşitlilik gösterir (Santos & ark., 2003 & Sforcin, 2007). Propolisin kaynağına bağlı olarak kimyasal kompozisyonundaki geniş çeşitlilikten dolayı, kimyasal standardizasyon oldukça güçtür (Marcucci, 1995). Arıların spesifik bir coğrafi bölge içinde propolisin kimyasal kompozisyonunu değiştirmedeği çünkü esasen aynı bitkisel kaynakları ziyaret ettiği bildirilmiştir (Sforcin, 2007).

Avrupa, Kuzey Amerika, Yeni Zelanda, Batı Asya gibi ılıman bölgelerde çeşitli kavak ağacı türleri (*Populus spp*) yaygın bitki türüdür ve kavak tomurcuğu fenolik bileşiklerin zengin bir kaynağıdır. Bu bölgelerin propolis içeriği fenolik bileşikler açısından zengindir ve flavonoidler, aromatik asitler ve esterlerini içerir. Avusturalya Güney Amerika, Venezuela, Brezilya gibi tropikal bölgelerde kavak ağacı yoktur *Clusia minor*, *Clusia. Major*, *Araucaria heterophylla*, *Baccharis dracunculifolia* ve farklı türleri yaygın bitki türleridir. Bu bölgelerin propolis içeriği di-ve triterpenler açısından zengindir, p-kumarikasit, prenilenmiş p-kumarik asit, dihidrosinamik asit içerir. Flavonoidler, bitki aleminde geniş bir şekilde yayıldığı için flavonoid de içerir. (Marcucci & ark., 2001; Banskota & ark., 2001; Sforcin, 2007 & Seidel & ark., 2008).

Bu nedenle, propolis ile yapılacak olan biyolojik çalışmalar, o propolisin bitkisel kaynaklarının ve kimyasal kompozisyonunun belirlenmesi ile gerçekleştirilmelidir (Sforcin, 2001).

Propolis'in Biyolojik Özellikleri:

Propolisin aktivitesi 4 kategoriye ayrılabilir. Bunlar; biyolojik polimerlere bağlanma eğilimi, ağır metal iyonlara bağlanması, elektron taşınmasının hızlandırılması ve serbest radikalleri tutma kabiliyetidir. Bu özelliklerinden dolayı propolis antimikrobiyal, (Bosio & ark., 2000 & Popova & ark., 2005) antiviral (Amaros & ark., 1992 & Amaros & ark., 1994), antifungal (Ota & ark., 2001 & Özcan & ark., 2004), antienflamatuar (Miyataka & ark., 1997; Sosa & ark., 1997 & Buscigho, 1988), antihepatotoksik (Banskota & ark., 2001 & Gonzales &

ark., 1995), antikanser (El-khawaga ve ark., 2003 ve Kimoto ve ark., 2001), antioksidan (Irmak & ark., 2003 & Sun & ark., 2000), antiülser (Haysteen, 2002 & Kiderman & ark., 2001), immünostimülasyon (Bratter & ark., 1999 & Munker & Andreeff; 1996) ve lokal anestezi (Paintz & Metzner, 1979) etkiler göstermektedir. Propolisin farmakolojik etkileri içeriğindeki farklı maddelerden kaynaklanmaktadır. Antimikrobiyal etki gösteren aktif bileşenleri pinosembren, galangin, kafeik asit fenil ester (CAPE) ve ferulik asittir. Antifungal bileşenleri pinosembren, pinobanksin, kafeik asit fenil ester, benzil ester, sakuranetin ve pterostilben, antiviral bileşenleri ise, kafeik asit fenil ester, luteolin ve kuersetindir (Banskota & ark., 2001 & Metzner & ark., 1975)

Propolis enflamatuar süreçte, nötrofiller tarafından oluşturulan serbest radikalleri yakalar (Volpert & Elster, 1996 & Wojcicki & ark., 1987). Ayrıca, antienflamatuar etkisini hidrofolat redüktaz inhibisyonu sağlayarak ve prostaglandin sentezini inhibe ederek gösterir. Akut enflamasyonda lipooksijenaz ve siklooksijenaz üretimini baskılar (Mirzoeva & Calder, 1996). Ayrıca, trombosit agregasyonunu ve eikosanoid sentezini inhibe ederek immün sistem düzenleyici etki gösterir (Harish & ark., 1997). Toksik olmayan dozlarda bazı antibiyotiklerin antibakteriyel etkisini artırır (Stepanovic & ark., 2003). Bakteriyel hücre bölünmesini engeller, bakteriyel hücre duvarı ve sitoplazmasını bozar ve bakteriyel enfeksiyon sırasında fagositleri uyarır (Harish & ark., 1997). Propolis, HIV-1 enfeksiyonunu anlamlı bir şekilde inhibe eder. HIV-1 enfekte hastaların lenfositlerinin immün yanıtını geliştirir (Matsuno & ark., 1997).

Ayrıca propolisin dermatitlere karşı antibakteriyel krem olarak kullanıldığı (Iwasaki, 1990) ve doku yenileme özelliğine sahip olduğu (Dubaj, 1988) bildirilmiştir.

Popravko ve Sokolov (1980) propolisi ve bitki tomurcuklarından alınan propolisin hammaddesini kullanarak antimikrobiyal etkisini ve buğday tanelerinin filizlenmesini engelleyici etkilerini test etmiştir. Böylece propoliste bulunan biyolojik aktif maddelerin temel kaynağının bitkilerden sentezlenen koruyucu maddeler olduğu ve bu maddelerin arıların spesifik biyosentetik ürünü olmadığına ispat etmiştir.

Propolisin bu faydalı özelliklerinin yanında toksik ve alerjik özellikleri de araştırılmıştır (Calleio & ark., 2001 & Hay & Greig, 1990). Propolis kullanan kişilerde zehirlenme belirtisine rastlanmamıştır. Ancak, bazı alerjik reaksiyonların bildirildiği vaka raporları bulunmaktadır (Calleio & ark., 2001 & Ting & Silver, 2004). Günümüzde kişilerin propolise mi, onu kontamine eden diğer arı ürünlerine mi reaksiyon verdikleri tam olarak bilinmemektedir. Bu nedenle arı ve ürünlerine alerjisi olanlarda, astım, ekzema ve ürtiker gibi alerjik reaksiyonları olan kişilerde dikkatli olunması gerekmektedir.

Yapılan çalışmalara göre, propolisin içerdiği kuersetin, luteolin (flavonoidler), artepillin-C, kafeik asit ve kafeik asit fenil ester gibi maddelerin anti tümöral etkinliğe sahip olduğu gösterilmiştir (Deschner & ark., 1991 & Verma & ark., 1998).

İnsan lenfosit kültüründe yapılan çalışmada propolise maruz kalan hücrelerde mikronükleus (MN) oluşum oranının kontrol grubuna göre 2–3 kat daha fazla olduğu; bununla beraber mitotik indekste (MI) ters etkiye neden olduğu bulunmuştur (Özkul & ark., 2005).

Propolis uygun dozlarda kullanıldığında antikarsinojenik özellik gösteren bir yapı olmakla birlikte kanser tedavisinde de propolisin etanol ekstraktının kullanılabileceği belirtilmektedir (Russo & ark., 2004).

Propolis antienflamatuar ajan olarak, prostoglandinlerin sentezini inhibe eden, timus bezini aktive eden, fagositik aktiviteyi tetikleyerek savunma sistemine yardımcı olan,

hücrel bağışıklığı stimüle eden ve epitelyal dokularda iyileşmeyi olumlu etkileyen özelliklere sahiptir (Borelli & ark., 2002 & Russo & ark., 2002).

Propolis, akut ve kronik durumlarda antienflamatuvar etkinlik göstermektedir. Propolis'in yapısındaki bileşikler arasında sadece CAPE ve galanginin anti-enflamatuvar aktiviteye sahip olduğu görülmüştür; bununla beraber CAPE'nin etkisinin daha fazla olduğu belirtilmektedir (Cardile & ark., 2003). Ağızda oluşan kronik ve akut enflamatuvar durumlarında, periodontitiste, sinüzitte, alt ve üst solunum yolu hastalıklarında ve deri ülserlerinde kullanım nedeni bu tip özelliklere sahip olması olarak açıklanmaktadır (Kosenko & Kosovich, 1990; Serkedjieva & ark., 1992 & Szmeja & ark., 1989).

Propolisin kokaine benzer etkinlikte anestezi (Paintz ve Metzner, 1979), biyolojik dokular üzerine rejeneratif (Stojko & ark., 1977 & Stojko & ark., 1978) ve birçok tip kanser hücreleri üzerine anti neoplastik etkinliği (Kimoto & ark., 1998) vardır.

Propolisin terapötik aktivitelerinin, içerdiği flavonoidlere bağlı olduğu ifade edilmektedir (Hausten, 1983). Ayrıca flavonoidlerin immün sistemi indükledikleri (Orsolich & ark., 2003 & Wleklik & Zahoska, 1997) güçlü oksijen radikal temizleme özelliğinin olduğu da rapor edilmiştir.

Propolis doku yenileyici, bakterisid ve fungusid özelliği ile kozmetikte çeşitli kremlerin yapımında da kullanılmaktadır (Krell, 1996). Propolis kollajen sentezinde önemli bir role sahip olan demir ve çinko da ihtiva etmektedir (Scheller & ark., 1978).

Propolisin etanolik solusyonları ağızdaki minör ülserlerin, ağrılı yaraların, ciltteki enfeksiyonların tedavisi için sıklıkla satılan bir üründür. Düşük dozlarda propolis kullanılması güvenlidir; bununla beraber 15 g/gün dozajdan fazla kullanıldığında yan etkilerinin görülmesi yaygındır. En yaygın karşılaşılan yan etkiler, ciltte ve mukoz membranlarda irritasyonlara neden olan alerjik durumlardır. Astımlı hastalarda, egzemalı ve ısırgan otuna hassas kişilerin tedavisinde kullanılırken çok dikkatli olunmalıdır (Castaldo & Capasso, 2002).

Propolis'in Biyotransformasyonu

Propolisin metabolize edilmesi hakkında detaylı literatür bilgisi olmamasına karşın, içerdiği bileşiklerin bir kısmının metabolizmaları bilinmektedir. Bunlardan özellikle en iyi bilineni flavonoidlerdir. Flavonoidler barsaktan emildikten sonra büyük oranda karaciğer daha az oranda barsak duvarı ve böbrekte metabolize olurlar (Di Carlo & ark., 1999).

Propolis'in antimikrobik etkisi

Propolisin antimikrobik etkisi bakterileri (Dobrowolski & ark., 1991 & Focht & ark., 1993), virüsleri (Amaros & ark., 1992a, 1992b & Amaros & ark., 1994), mantarları (Dobrowolski & ark., 1991) ve parazitleri (Starzyk & ark., 1977) kapsamaktadır. Antibakteriyel etkisi özellikle gram (+) koklar ile gram (-) basiller üzerinde gözlenmiştir (Grange & Davey, 1990). Propolisin %13'lük ekstraktının in vitro olarak üst solunum yolu enfeksiyonu yapan ajanlara karşı bakterisidal etki gösterdiği saptanmıştır (Dobrowolski & ark., 1991 & Focht & ark., 1993). Propolisin in vitro olarak besiyerinde antibiyotiklerin etkisini artırarak ve etki sürelerini uzatarak sinerjistik etki gösterdiği tesbit edilmiş olup böyle bir etkileşimin MIC değerini oluşturmak için verilmesi gereken antibiyotik miktarını azalttığı belirlenmiştir. Diğer yandan Staphylococcus aureus'un dirençli olduğu antibiyotiklerle kombine edildiğinde bu bakterilerin bu antibiyotiklere halen duyarlı olduğu da görülmüştür (Krol & ark., 1993). Elektron mikroskopik ve mikroklorimetrik bir çalışmada propolisin bu antibakteriyel etkisini hücre bölünmesini önleyerek meydana getirdiği gösterilmiştir (Amaros & ark., 1992b).

Propolisin antimikrobik etkinliğinin esas olarak pinosembrin, galangin, pinosilvin ve pinobanksin gibi flavonoidler, sinnamiliden asetik asit, benzil p-kumarat ve kafeik asit esterlerine bağlı olduğu bildirilmiştir (Ikeno & ark., 1991 & Starzyk & ark., 1977). Propolis içindeki antibakteriyel etki gösteren maddelerin en önemlisi kafeik asit ve kafeatlardır (Bankova & ark., 1992). CAPE'in immünomodülatör etki göstererek gram (+) infeksiyonlara karşı profilaktik olarak etkili olduğu da bildirilmiştir. Sinnamik asit aynı zamanda bakterial glukozil transferaz enziminin aktivitesini de inhibe eder. Bu yüzden sinnamik asitin diş çürümelerine karşı propolisteki etkili madde olduğu düşünülmektedir (Ikeno & ark., 1991).

Propolis in vitro olarak polio virüs, pikarnovirs ve herpes virüslere karşı çok etkili bulunmuştur. Veziküler stomatit virüsü ile adeno virüse karşı ise daha az etkilidir (Amaros & ark., 1994). Flavonoidler propolis içindeki pek çok RNA ve DNA virüsüne karşı etkili olduğu düşünülen en önemli maddelerdir (Amaros & ark., 1992b). Galangin, kamferol, kuersetin, luteolin, prosiyanidin ve pelargonidin gibi flavonoidler HSV e karşı virüsidal etkilidir (Amaros & ark., 1992a, 1992b). Aynı zamanda HSV-l'e karşı flavonoid bileşikleri arasında sinerjistik etki mevcuttur (Amaros & ark., 1992a). Antiviral etkiye metoksi flavon, benzoik asit, metil kafeat ve kafeik asit esterlerinin de katkıda bulunabilecekleri ifade edilmektedir (Amaros & ark., 1992b & Amaros & ark., 1994).

Propolis ekstraktlarından biyosentezlenen Selenyum nanopartkllerinin antimikrobiyel kontrollerinin yapıldığı bir çalışmada en yüksek antibakteriyel aktivite *Bacillus cereus* ve *Staphylococcus aureus*'a karşı bulunurken *E. Coli* ve *Pseudomonas aeruginosa*'ya karşı hiçbir etkisi olmamıştır (Shubharani & ark., 2019).

Propolis'in antiinflamatuvar etkisi

Propolisin güçlü bir antiinflamatuvar etkiye sahip olduğu ve bu etkisinin aynen diklofenakta olduğu gibi doza bağlı olarak değiştiği gösterilmiştir (Khayyal & ark., 1993). Propolisin antiinflamatuvar etkisini, trombosit agregasyonunu önleyerek, prostoglandinler ve lökotrienler gibi ekazonoidlerin sentezini inhibe ederek ve histamin gibi inflamasyonda rol oynayan mediatörlerin salınımını engelleyerek oluşturduğu ne sürülmüştür (Khayyal & ark., 1993; Krol & ark., 1990 & Pascual & ark., 1994). Propolis ekstraktının dihidrofolat redüktaz enzimini inhibe ederek antiinflamatuvar etki oluşturduğu ve bu enzim üzerindeki etkisinin kısmen kafeik asit esterlerine bağlı olduğu gösterilmiştir (Kleinrok & ark., 1978 & Strehl & ark., 1994). Propolis ekstraktı formaldehit ile eklemlerde oluşturulan artrite karşı lokal olarak kullanıldığında belirgin derecede antiinflamatuvar etki göstermiştir. Elde edilen bu antiinflamatuvar etki prednisolonun antiinflamatuvar etkisi ile karşılaştırılmış ve prednisolonun antiinflamatuvar etkisine çok yakın bulunmuştur. Antiinflamatuvar etkiler PGE2 ile oluşan akut ödem ve formaldehit ile oluşturulmuş kronik inflamasyona karşı da gözlenmiştir. Propolisin artrit oluşturulmuş ratlarda ALT ve AST enzimlerinin seviyelerini kısmen düşürdüğü gösterilmiş olup bu etkinin mekanizması henüz tam olarak bilinmemektedir (Dobrowolski & ark., 1991).

Propolis'in antioksidan etkisi

Propolisteki temel bileşikler olan flavonoidler ve bunlarla ilgili bileşiklerin serbest radikal temizleme etkisi en fazla olan bileşikler oldukları gösterilmiştir (Scheller & ark., 1990). Bazı flavonoidler doymamış yağ asitlerinin peroksi radikalleriyle reaksiyona girip temizleyici görevi görerek lipid peroksidasyonunun başlangıç aşamasına etki edebilirler (Pascual & ark., 1994 & Scheller & ark., 1990). Flavonoidlerin antioksidan etkileri peroksit iyonları, hidrojen peroksit (H_2O_2), singlet oksijen ve lipit peroksit radikallerini ortamdan uzaklaştırabilme yeteneklerine bağlanmıştır. Serbest radikallerin temizlenmesi ve ortamdan uzaklaştırılmasının yanında

flavonoidlerin lipo-oksijenaz ve siklo-oksijenaz enzimlerini inhibe ederek antioksidan etki gösterebilecekleri üzerinde de önemle durulmaktadır (Krol & ark., 1990). Flavonoidler ve yapısal olarak bağlantılı bileşiklerin imidazol, kinolin ve diğer heterosiklik aminlerin mutajenlerin üzerinde antimutajenik aktiviteye sahip olduğu da gösterilmiştir (Edenharder & ark., 1993). Kafeik asit esterlerinin CAPE ve dihidroksi sinnamil gibi iki lipofilik derivasyonunun mikromolar konsantrasyonda 5-lipooksijenaz enzimini inhibe ettiği ve CAPE'in ayrıca insan nötrofillerinde ve ksantin/ksantin oksidaz sisteminde reaktif oksijen üretimini tam olarak bloke ederek antioksidan etki oluşturduğu gösterilmiştir. Antioksidan etkiyle bu bileşiklerin H₂O₂ üretimini önleyerek muhtemelen katarakt gelişimine karşı da etkili olabileceği üzerinde durulmuştur (Sudina & ark., 1993). Majör flavonoidlerden güçlü bir antioksidan madde olan kuersetin, doku yenilenmesinin hızlandırılması ve yaşlı hastalarda bazı enzimlerin aktive edilmesi gibi antioksidan özellikler gösterir (Krol & ark., 1990). Galangin, isoalpinin, kamferol, kamferid, ramnositin, ramnetin, isoramnetin, kuersetin, pinosembirin ve pinobanksin gibi antioksidan özellikteki flavonoidlerin yanında propolis ekstraktındaki E vitamini, histidin ve redoks aktif bileşiklerinde bu radikalleri temizleme süreci üzerine etkilerinin mevcut olabileceği bildirilmektedir (Scheller & ark., 1990).

Propolis ekstraktlarının %1 'lik solüsyonu intravenöz olarak verildiğinde karaciğerde ATPaz, süksinil dehidrogenaz, glukoz-6-fosfataz ve asit fosfataz enzimlerini artırdığı görülmüştür (Kaminski & ark., 1982). Bazı sinamik asit deriveleri potent olarak düşük Km'li mitokondrial dehidrogenaz enzimi inhibitörleridir (Poole & ark., 1993). Propolisin karaciğeri koruyucu etkisinin içerdiği antioksidan etkili maddelere bağlı olduğu belirlenmiştir. Antioksidan etki alkoksi radikaller ve daha az olarak da süperoksit karşı serbest radikal temizleme etkilerinin sonucudur (Pascual & ark., 1994). Ayrıca kanserli farelere Propolisin etanol ekstraktları ile tedavi uygulanması farelerde yaşam süresini artırmış ve fareleri gamma ışınlarına karşı koruduğu bildirilmiştir. Bu iki özellik propolis ekstraktının serbest radikalleri uzaklaştırarak antioksidan etki göstermesine bağlanmıştır (Krol & ark., 1990).

Propolis'in karsinostatik etkisi

Son yıllarda propolisin önemli biyolojik etkilerinden birinin de karsinostatik etki olduğu farkedilmiştir (Chiao & ark., 1995; Frenkel & ark., 1998; Grunberger & ark., 1988 & Scheller & ark., 1999). CAPE'in propolisin karsinostatik etkisinden sorumlu en önemli madde olduğu düşünülmektedir (Grunberger & ark., 1988). CAPE adenovirüs transforme rat embriyo fibroblastlarının çoğalmasını engeller. Kültür ortamında transforme rat ve insan hücrelerinde apoptozisi uyarak transforme hücrelerin gelişimini yavaşlatır (Chiao & ark., 1995). CAPE'nin transforme hücrelere karşı seçici olarak sitostatik etki gösterirken normal fibroblastlara karşı çok az etkili ya da hiç etkisiz olduğu görülmüştür (Chiao & ark., 1995; Frenkel & ark., 1998 & Su & ark., 1994). Buna ilave olarak insan tümör hücrelerinin de çoğunun çoğalmasını engelleyebilir ve bu etkisini mitojenik uyaran tarafından indüklenen oksidatif süreci engelleyerek meydana getirebilir. Metil kafeat, fenil etil kafeat, ve fenil etil dimetil kafeat gibi kafeik asit esterlerinin üçü de kemoproflaktik etkiye sahiptir. Bu maddelerin her üçünün de azoksi metil ile oluşturulan kolon kanseri üzerine inhibitör etkisi belirlenmiştir. İnsan kolon adeno karsinomunda bu üç kafeik asit esterinin de tirozin protein kinaz enziminin etkisini önemli miktarda engellediği gösterilmiştir. Bu esterlerden kolonda lipojenaz ürünleri ve hidroksi eikosa tetra enoik asit (HETE) oluşumunu en iyi engelleyenler fenil etil kafeat, fenil etil metil kafeat ve fenil etil dimetil kafeattır. Bu esterlerin üçü de doza bağlı olarak HETE oluşumunu güçlü bir şekilde engellerler (Rao & ark., 1993). Yeni bir çalışmada azoksi metil tarafından oluşturulan kolon kanserinin inhibisyonunda fenil etil metil kafeatın, kafeik asit esterleri içinde en etkili olduğu gösterilmiştir. Ayrıca yapısal olarak fenil etil metil kafeata

benzeyen curcumin ile de kolon kanseri oluşumu üzerinde aynı etki elde edilmiştir (Rao & ark., 1995).

Propolisin sayılan bu etkilerinin yanında; osteogenetik süreci hızlandırma, kemik, kırık ve dental pulpa gibi değişik dokularda rejenerasyonu artırma, çeşitli enzimlerin aktive edilmesi, immünostimülan ve immünomodülatör etki, hipotansif etki, lokal anestezi etki ve solunum sistemini stabilize edici etki gibi başka etkilere de sahip olduğu çeşitli çalışmalarla belirlenmiştir (Ivanov & ark., 1989 & Kleinrok & ark., 1978).

Propolis'in Immunomodulator Aktivitesi

İmmün sistem üzerindeki Propolis etki mekanizması ile ilgili bilgiler son yıllarda geliştirilmiştir. In vitro ve in vivo deneyler propolisin mikrobisidal aktiviteyi artırarak makrofajları aktive edebileceğini göstermiştir. Propolis; tumor hücrelerine karşı olan doğal öldürücü hücrelerin litik aktivitesini artırır. Aynı zamanda yüksek antikor üretimini tetikleyerek aşılarda bir adjuvant gibi kullanılmasına da fikir verir. Propolisin lenfoproliferasyon üzerindeki inhibitör etkisi, anti-inflamatör etkinliği ile ilişkilendirilebilir. Propolis solventi olan etanol immunolojik testlerdeki aktiviteleri etkilememiştir. En iyi sonuçlar propolisin hayvanlara kısa vadede uygulandığında görülmüştür, yine de doz düzeyleri ve alım süresini belirlemek için insanlarla ileri testler yapılmalıdır. İlgili makalelerde bazı hipotez ve açıklamalar yeni bilgiler için önerme sağlasa da Propolis etki mekanizması tam olarak açıklanamamıştır ve daha fazla araştırma bağışıklık sistemi üzerindeki etkilerinin daha iyi anlaşılmasına yardımcı olacaktır (Bogdanov, 2011).

Antitümör Etkiler

Propolisin antitümör aktivitesi 2010 yılında Orsolice(lit) tarafından yeniden incelenmiştir. Hayvan modelleri ve hücre kültürlerindeki propolisin kemopreventif (kimyasalların zararlı etkilerini önleyici) aktivitesi, propolislerin tümör hücrelerinde DNA sentezini inhibe etme yetenekleri, tümör hücrelerinde apoptoza neden olan kabiliyetleri ve makrofajları aktive etmek için sırasıyla B-,T- ve NK hücrelerinin işlevlerini düzenleyen faktörler üretme özelliklerinin muhtemel sonuçları olabilir. Ayrıca bu sonuçlar propolisdeki flavonoidlerin farelerde radyasyon veya kemoterapotik ajanların toksisitesine karşı koruyucu bir rol oynadığını göstermiştir, bu da insanlarda da benzer koruyucu etkiye sahip olabilecekleriyle ilgili umut vermektedir. Bir adjuvant, antioksidan terapi ile yapılan kombinasyon lökositler, karaciğer ve böbrekler üzerindeki yan etkileri iyileştirir ve dolayısıyla doz etkinliğinin arttırımını sağlayarak kemoterapinin etkinliğini arttırabilir (Miyares & ark., 1998). Birçok polifenolün anti-metastatik aktivitesi olmasına rağmen, kafeik ve fenetil ester (CAPE), propolis ve Baccharis propolisteki Artepillin C en güçlü antitümör ajanlar olarak tanımlanmıştır (Ahn & ark., 2007; Bankova, 2009; Bankova & ark., 2007; Moawad & ark., 2001a, 2001b & Qian & ark., 2008). Propolisin düzenli tüketimi gıda katkılarına bağlantılı mutasyona karşı koruyucu etkili olabilir (Pena, 2008).

Yara İyileştirici ve Doku Tamiri Etkileri

Propolisin yanık yaralarının iyileşmesi için çeşitli enzim sistemlerini, hücre metabolizmasını, sirkülasyonu ve kolajen oluşumunu tetiklediği ortaya konmuştur. Bu etkiler propolisde bulunan arjininden kaynaklanmaktadır (Chen & ark., 2008).

Sindirim Sistemine Etkileri

Propolisin, sıçanlarda mide ülserini önlediği ortaya konmuştur. Bu etki de propolisin flavanoid bileşenlerinden dolayıdır (Bogdanov, 2011).

Cilt Hastalıklarına Etkileri

Propolisin, cilt hastalıklarından sorumlu olan maya ve mantarları etkili bir şekilde engellediği belirlenmiştir. Bu organizmalara karşı etki gösteren propolis bileşenleri, flavanoidler ve kafeik asit türevleridir (Barbosa & ark., 2009).

Ağrı Kesici Etkileri

Ratların üzerinde yapılan çalışmalarda, propolis ekstraktının, yaygın olarak kullanılan indomethacin adlı ağrı kesiciyle eşdeğer özellikte olduğu gösterilmiştir. Ağrının engellenmesinde, yine, flavanoidlerin ve kafeik asitin rol oynadığı belirlenmiştir (Bogdanov, 2011).

Anestezik Etkileri

Propolisin, kokainden 3-10 kat, prokainden ise 52 kat daha güçlü anestezik etkiye sahip olduğu ortaya konmuştur. Anestezik etkinin, propolisteki, pinocembrin, pinostrobin ve kafeik asit esterleri sayesinde gerçekleştirildiği belirlenmiştir. Bu anestezik etki, propolisin neden yüzyıllardır boğaz ağrısı ve ağız yaralarının tedavisi için kullanıldığını açıklamaktadır. Dişçilik alanında propolisin anestezik malzeme olarak kullanımı Avrupa’da patentlenmiştir (Bogdanov, 2011).

Kalp-Damar Etkileri

Farelerde, yoğunlaştırılmış propolis ekstraktının, kan basıncını düşürdüğü, sakinleştirici etki yarattığı ve serum glikoz oluşumunu sağladığı bulunmuştur. Propolisde bulunan dihidroflavanoidlerin kılcalları kuvvetlendirdiği ve antihiperlipidemik aktivite oluşturduğu belirlenmiştir. Ayrıca, sıçanlarda, propolisin, karaciğeri alkole ve tetraklorüre karşı koruduğu tespit edilmiştir (Lotfy, 2006).

Diş Korumasına Etkileri

Diş çürümesine neden olan *Sobrinus* bakterisine karşı sıçanlarla yapılan bir çalışmada, suyla karıştırılmış propolis ekstraktı verildiğinde, yarısyndan fazlasında diş çürümelerinin azaldığı gözlenmiştir. Deneysel çalışma sırasında, propolis ekstraktının farelerin gelişimi üzerinde hiçbir toksik etki göstermediği bulunmuştur. Ayrıca, propolis diş eti iltihabı ve plak oluşumunda yardımcı uygulama olarak etkili olmuştur. %50’lik propolis ekstraktının diş çürüklerinde antiseptik etkisi olduğu da bulunmuştur. Ayrıca, propolisin, ağızda yaşayan çok sayıdaki bakteriyel organizmanın yaşamasını engellediği de bilinmektedir (Bogdanov, 2011).

Veteriner Hekimlik ve Tarımda kullanımı

Veteriner Hekimlikte propolis uygulaması antimikrobiyal özelliklerine dayanır. Mastitde, propolis liniment uygulaması (De Barros & ark., 2007; Imhof & ark., 2005; Lejeune & ark., 1984 & Sforcin & ark., 2002), Jinekolojik hastalıklarda propolis mumu uygulamaları, zayıf domuzların beslenmesi, domuzların gastroentorolojik ve solunum hastalıklarının profilaksisi, %0.5 propolis içeren süt ile beslemede kullanılır (Sforcin & ark., 2002). Yapılan bir çalışmada 5ml %20lik etanol ekstratıyla beslenmiş buzağılarda kilo alımı artar ve diyare azalır (Galvao & ark., 2007). Buzağı diyaresi profilaksisinde %10 etanol ekstrakt ile 0.5 ml/kg dozda besleme,

ördeklerde paratifoid ateşe karşı profilaksi için %50 lik propolis sulu ekstrakt ile besleme, yara iyileşmesinde %5 lik propolis balık yağı veya yağda tatbik edilmesinde kullanılır (Sforcin & ark., 2002). Ayrıca cerrahide lokal anestetik olarak: %1-10 luk PEP, inek ve domuzlarda ayak ve ağız hastalığından kaynaklı mutlak hasarlara karşı, domuzların enzootic pneumoniasına karşı ve az gelişmiş kuzu, domuz ve buzağların büyümesi için uyarıcıdır (Silici & ark., 2007)

Propolis alımı farklı hayvanların kilo alımını, gelişme hızı ve verimliliğini artırmaktadır. Ayrıca et kalitesinde ve tavuklarda yumurtlama oranlarını da artırmıştır.

Propolis aynı zamanda tarımda da kullanılır: Soğanların beyaz sap hastalığını kontrol etmek için (Dudko & Kurpisz, 1996), Patates virüslerine karşı (Dubtsova & ark., 2009); Bitkisel yağlar, tereyağı (Munstedt & ark., 2007 & Nakajima & ark., 2009) ve et (Galvao & ark., 2007 & Ghisalberti, 1979) muhafazası için doğal bir antioksidan olarak, soya fasulyesi ve ay çiçeği hastalıklarına karşı (Ghisalberti, 1979 & Pham-huy & ark., 2008), buğday fidelerinin kök uçlarında çimlenme ve hücre bölünmesini önleyici olarakta kullanılmaktadır (Sales & ark., 2006).

Sonuç

Propolis, esas olarak flavonoidler, fenolik ve çeşitli aromatik bileşikler, birçok B-kompleks vitamini, önemli mineralleri ve eser elementleri içermektedir.

Propolisin kompozisyonu, propolisin toplandığı bölgedeki yerel bitki örtüsünde arılar tarafından kullanılan bitki türlerine, toplanan bitki bileşenlerine, toplama mevsimine, iklime, arıların beslenme tipine ve kraliçe arıdaki genetik çeşitliliğe bağlı olarak farklılık gösterir.

Biyolojik polimerlere ve ağır metal iyonlara bağlanması, elektron taşınmasının hızlandırılması ve serbest radikalleri tutma kabiliyeti ile propolis; antimikrobiyal, antiviral, antifungal, antienflamatuar, immünostimülasyon, antikanser, antioksidan, antiülser, antihepatotoksik ve lokal anestetik etkiler göstermektedir. Antimikrobiyal etkileri zarlı bakterilerde direnç oluşturmazken, yararlı bakteriler üzerinde de etkili değildir.

Tüm bu etkileri ile propolisin tıp, veteriner hekimlik, dişçilik, kozmetik ve bitkisel üretim alanlarında kullanımı son derece önem kazanmıştır. Fakat arı ve ürünlerine alerjisi olanlarda ve alerjik reaksiyonları olanlarda dikkatli olunması gerekmektedir.

KAYNAKÇA

Ahn MR, Kunimasa K, Ohta T, Kumazawa S, Kamihira M, Kaji K, Uto Y, Hori H, Nagasawa H, Nakayama T (2007). Suppression of tumor-induced angiogenesis by Brazilian propolis: Major component artemillin C inhibits in vitro tube formation and endothelial cell proliferation. *Cancer Letters*, 252(2): 235-243.

Amaros M, Lurton E, Boustie J, Gire L, Sauvager F, Cormier M (1994). Comparison of the anti-*Herpes simplex* virus activities of propolis and 3-methyl-butyl-2-enylcaffeate. *J Nat Prod*, 57: 644–647.

Amaros M, Sauvager F, Girre L, Cormier M (1992b). In vitro antiviral activity of propolis. *Apidologie*, 23: 231-240.

Amaros M, Simoes CMO, Girre L, Sauvager F, Cormier M (1992a). Synergistic effect of flavones and flavonols against herpes simplex virus type 1 in cell culture: Comparison with the antiviral activity of propolis. *J Nat Prod*, 55(12): 1732-1740.

Amoros M, Simoes CMO, Gire L, Sauvager F, Cormier M (1993). Synergistic effect of flavones and flavonols against *Herpes simplex* virus type I in cell culture. Comparison with the antiviral activity of propolis. *J Nat Prod*, 55: 1732–1740.

Baales M, Birker S, Mucha F (2017). Hafting with beeswax in the Final Palaeolithic: a barbed point from Bergkamen. *Antiquity*, 91(359): 1155-1170.

Bankova V (2009). Chemical diversity of propolis makes it a valuable source of new biologically active compounds. *JAAS*, 1: 23-28.

Bankova V, Christov R, Popov S, Marcucci MC, Tsvetkova I, Kujumgiev A (1999). Antibacterial activity of essential oils from Brazilian propolis. *Fitoterapia*, 70: 190-193.

Bankova V, Dyulgerov A, Popov S, Evstatieva L, Kuleva L, Pureb O, Zamjansan Z (1992). Propolis produced in Bulgaria and Mongolia: Phenolic compounds and plant origin. *Apidologie*, 23: 79-85.

Bankova V, Popova M, Trusheva B (2007). Plant origin of propolis: Latest developments and importance for research and medicinal use, In Marghitas, L A; Dezmirean, D (eds) *Apicultura- De la stiinta la agribusiness si apiterapie*, Editura Academic Pres; Cluj Napoca; pp 40-46.

Bankova VS, Christov RS, Tejera AD (1998) Ligands and other constituents of propolis from the Canary Islands. *Phytochemistry*, 49: 1411-1415.

Banskota AH, Nagaoka T, Sumioka LY, Tezuka Y, Awale S, Midorikawa K, Matsushige K, Kadota S (2002). Antiproliferative activity of the Netherlands propolis and its active principles in cancer cell lines. *Journal of Ethnopharmacology*, 80: 67-73.

Banskota AH, Tezuka Y, Adnyana IK, Ishii E, Midorikawa K, Matsushige K, Kadota S (2001). Hepatoprotective and anti *Helicobacter pylori* activities of constituents from Brazilian propolis. *Phytomedicine*, 8: 16–23.

Banskota AH, Tezuka Y, Adnyana IK, Midorikawa K, Matsushige K, Message D, Huertas AAG, Kadota S (2000). Cytotoxic, hepatoprotective and free radical scavenging effects of propolis from Brazil, Peru, the Netherlands and China. *Journal of Ethnopharmacology*, 72: 239-246.

Banskota AH, Tezuka Y, Kadota S (2001). Recent progress in pharmacological research of propolis. *Phytother Res*, 15: 561–571.

Barbosa MH; Zuffi FB, Maruxo HB, Jorge LLR (2009). Therapeutic properties of propolis for treatment of skin lesions. *Acta Paulista de Enfermagem*, 22(3): 318-322.

Benson GG, Hemingway SR, Leach FN (1978). Composition of the wrappings of an ancient Egyptian mummy. *J Pharmacy and Pharmacol*, 30: 78.

Bogdanov S (2011). Propolis:Composition, Health, Medicine: A Review. *Bee Product Science*, 4: 2-15.

Borelli F, Maffia P, Pinto L (2002). Phytochemical compounds involved in the anti-inflammatuary effect of propolis extract. *Titoterapis*, 73: S53-S63.

Bosio K, Avanzini C, D'avolio A, Ozino O, Savoia D (2000). *In vitro* activity of propolis against *Streptococcus pyogenes*. *Lett Appl Microbiol*, 31:174–177.

Bratter C, Tregel M, Liebenthal C, Volk HD (1999). Prophylactic effectiveness of Propolis for immunostimulation: a clinical pilot study. *Forsch Komplementarmed*, 6: 256–260 (abstract).

Burdock GA (1998). Review of the biological propenties and toxicity of bee propolis (Propolis). *Food and Chemical Toxicology*, 36: 347-363.

Buscigho JA (1988). Anti-inflammatgory topical compositions containing lidocaine and diphenhydramine [and propolis]. USA Patent No.4 748 002, 5 pp.

Callejo A, Armentia A, Lombardero M, Asensio T (2001). Propolis, a new bee-related allergen. *Allergy* 56: 579.

Campos MG, Cunha A, Markham KR (1997) Bee Products: Bee-Pollen Composition, Properties and Applications, Mizrahi A, Lensky Y (Eds), Plenum Press, New York, 93-100.

Cardile V, Panico A, Gentile B, Borrelli F, Russo A (2003). Effect of propolis on human cartilage and chondrocytes. *Life Sciences*, 73: 1027–1035.

Castaldo S, Capasso F (2002). Propolis, an old remedy used in modern medicine. *Fitoterapia*, 73: S1-S6.

Chen J, Long Y, Han M, Wang T, Chen Q, Wang R (2008). Water-soluble derivative of propolis mitigates scopolamine-induced learning and memory impairment in mice. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 90(3): 441-446.

Chiao C, Carothers AM, Grunberger D, Solomon G, Preston GA, Barrett IC (1995). Apoptosis and altered redox state induced by caffeic acid phenethyl ester (CAPE) in transformed rat fibroblast cells. *Cancer Res*, 55: 3576-3583.

De Barros MP, Sousa JPB, Bastos JK, De Andrade SF (2007). Effect of Brazilian green propolis on experimental gastric ulcers in rats. *Journal of Ethnopharmacology*, 110(3): 567-571.

Deschner EE, Ruperto J, Wonk G (1991). Quercetin and rutin as inhibitors of azocy methanol induced colonic neoplasia. *Carcinogenesis*, 12: 771–775.

Di Carlo G, Mascolo N, Angelo AA (1999). Flavonoids: old and new aspects of a class of natural therapeutic drugs. *Life Sciences*, 65: 337-353.

Dobrowolski JW, Vohora SB, Sharma K, Shah SA, Naqvi SAH, Dandiya PC (1991). Antibacterial, antifungal, antiamebic, antiinflammatory, and antipyretic studies on propolis bee products. *J Ethnopharmacol*, 35: 77-82.

Dubaj J (1988). Agent for the regeneration of damaged tissue containing pantothenic acid zinc, and extract of propolis. Czech Patent No. CS 253 424, 13pp.

Dubtsova EA Lazebnic LB, Kas'yanenko VI, Komissarenko IA (2009). Eradication of H.pylori may be with 30% Water Extract of Propolis. *Helicobacter*, 14(4): 405.

Dudko P, Kurpysz M (1996). Eradication of subclinical mastitis. Part II. Efficacy of dry cow therapy and use of propolis. *Medycyna weterynaryjna*, 52(7): 462-466.

Edenharder R, Von Petersdorff I, Rauscher R (1993). Antimutagenic effects of flavonoids, chalcones and structurally related compounds on the activity of 2-amino-3-methylimidazol [4,5-f]quinoline (IQ) and other heterocyclic amine mutagens from cooked food. *Mutat Res*, 287(2): 261-274.

El-Khawaga OY, Salem TA, Elshal MF (2003). Protective role of Egyptian propolis against tumor in mice. *Clinica Chim Acta*, 338: 11-16.

Focht J, Hansen SH, Nielsen JV, Van den Berg-Segers A, Riezler R (1993). Bactericidal effect of propolis in vitro against agents causing upper respiratory tract infections. *Arzneim Forsch/Drug Res*, 43(2): 921-23.

Frenkel K, Wei H, Bhimani R, Ye J, Zadunaisky JA, Huang MT, Ferraro T, Conney AH, Grunberger D (1998). Inhibition of tumor promoter-mediated processes in mouse skin and bovine lens by caffeic acid phenethyl ester. *Cancer Res*, 53: 1255-1261.

Galvao J, Abreu J, Cruz T, Machado G, Niraldo P, Dausch A, Moraes CS, Fort P, Park YK (2007). Biological Therapy Using Propolis as Nutritional Supplement in Cancer Treatment. *Int.J.Cancer Res*, 3: 43-53.

Gençay Ö, Sorkun K (2002). Propolis Hakkında Neler Biliyoruz? *Teknik Arıcılık*, 17-21.

Ghisalberti EL (1979). Propolis: a review. *Bee World*, 60: 59-84.

Gonzales R, Corcho I, Ramirez D, Rodriguez S, Ancheta O, Merino N, Gonzales A, Pascual C (1995). Hepatoprotective effects of propolis extract on carbon tetrachloride-induced liver injury in rats. *Phytotherapy Res*, 9: 114-117.

Grange JM, Davey RW (1990). Antibacterial properties of propolis (Bee Glue). *J Royal Soci Med*, 83: 159-160.

Grunberger D, Banerjee R, Eisinger K, Oltz EM, Efros L, Caldwell M, Estevez V, Nakanishi K (1988). Preferential cytotoxicity on tumor cells by caffeic acid phenethyl ester isolated from propolis. *Experientia*, 44: 230-232.

Harish Z, Rubinstein A, Golodner M, Elmaliah M, Mizrahi Y (1997). Suppression of HIV-1 replication by propolis and its immunoregulatory effect. *Drugs Exp Clin Res*, 23: 89-96.

Hausten B (1983). Flavonoits, a class of natural products of high pharmacological potency. *Biochemical Pharmacology*, 32: 1141-1148.

Havsteen BH (2002). The biochemistry and medical significance of the flavonoits. *Pharmacol Ther*, 96: 67-202.

Hay KD, Greig DE (1990). Propolis allergy: a cause of oral mucositis with ulceration. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*, 70: 584-586.

Hepburn HR, Kurstjens M (1984) On the strength of Propolis (Bee Glue). *Naturwissenschaften*, 71: 591-592.

Ikeno K, Ikeno T, Myazawa C (1991). Effects of propolis on dental caries in rats. *Caries Res*, 25: 347-351.

Imhof M, Lipovac M, Kurz C, Barta J, Verhoeven HC, Huber JC (2005). Propolis solution for the treatment of chronic vaginitis. *International Journal of Gynaecology and Obstetrics*, 89(2): 127-132.

Irmak MK, Fadilloğlu E, Söğüt S, Erdoğan H, Güleç M, Özer M, Yağmurca M, Gözükar ME (2003). Effects of caffeic acid phenethyl ester and alpha-tocopherol on reperfusion injury in rat brain. *Cell Biochem Funct*, 21: 283-289.

Ivanov DF, Tikonov AI, Krivenchuk PE, Liurskaia FV (1989). Propolis and its clinical usage. *Oftolmol Zh*, 28(2): 104-107.

Iwasaki M (1990). Propolis -containing antibiotic ointments for atopic dermatitis treatment. Japanese Patent No. JP 02 142 734 [90 142 734], 2 pp.

Kaal J (1992) Propolis. *Honey and Bees*, 9-43.

Kaminski M, Scheller S, Nolewajka E (1997). Biological properties and clinical application of propolis: V. The action of ethanol extract of propolis (EEP) on laboratory animals. *Arzneim Forsch/Drug Res*, 27(2): 1982-1964.

Khayyal MT, El-Ghazaly MA, El-Khatib AS (1993). Mechanisms involved in the antiinflammatory effect of propolis extract. *Drugs Exp Clin Res*, 19(5): 197-203.

Kiderman A, Torten R, Furst AL, Reinus K (2001). Bilateral eosinophilic ulcers in an infant treated with propolis. *J Dermatolog Treat*, 12: 29-31.

Kimoto T, Aga M, Hino K, Koya-Miyata S, Yamamoto Y, Micallef MJ, Hanaya T, Arai S, Ikeda M, Kurimoto M (2001). Apoptosis of human leukemia cells induced by Artepillin C, an active ingredient of Brazilian propolis. *Anticancer Res*, 21: 221-228.

Kimoto T, Arai S, Kohguchi M (1998). Apoptosis and suppression of tumor growth by artepillin C extracted from Brazilian propolis. *Cancer Detect Prev*, 22: 506-515.

Kleinrok Z, Borzecki Z, Scheller S, Matuga W (1978). Biological properties and clinical application of propolis: X. Preliminary pharmacological evaluation of ethanol extract of propolis (EEP). *Arzneim Forsch/Drug Res*, 28(1): 291-292.

Kolankaya D, Selmanoğlu G, Sorkun K, Salih B (2002) Protective effects of Turkish propolis on alcohol-induced serum lipid changes and liver injury in male rats. *Food Chemistry*, 78: 213-217.

Koo H, Rosalen PL, Cury JA, Park YK, Bowen WH (2002) Effects of compounds found in Propolis on Streptococcus Mutans growth and on Glucosyltransferase activity. *Antimicrobial Agents Chemother*, 46: 1302-1309.

Kosenko SV, TI Kosovich (1990). The treatment of periodontitis with prolonged-action propolis preparations (clinical x-ray research). *Stomatologia Mosk*, 69: 27-29.

Krell R. (1996). Value-Added Products From Beekeeping. FAO Agricultural Services Bulletin No. 124 Food and Agriculture Organization of the United Nations Rome.

Krol W, Czuba Z, Scheller S, Gabrys J, Grabiec S, Shani J (1990). Anti-oxidant property of etanolic extract of propolis (EEP) evaluated by inhibiting the chemiluminescence oxidation of luminol. *Biochem Int*, 21(4): 593-597.

Krol W, Scheller S, Shani J, Pietsz G, Czuba Z (1993). Synergistic effect of ethanolic extract of propolis and antibiotics on the growth of staphylococcus aureus. *Arzneimittelforschung*, 43(5): 607-609.

Kumova U, Korkmaz A, Avcı BC, Güney C (2002). Önemli bir arı ürünü: Propolis. *Uludağ Arıcılık Dergisi*, 10-23.

Kutluca S (2003). Propolis Üretim Yöntemlerinin Koloni Performansı ve Propolisin Kimyasal Özellikleri Üzerine Etkileri. *Atatürk Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü*. (Doktora tezi), Erzurum, 145s.

Lejeune B, Vennat B, Regerat F, Gardelle D, Foucher D, Pourrat A (1984). Propolis extraction and utilisation in shampoos and lotions. *Parf Cosm Aromes*, 56: 65-68.

Lotfy M (2006). Biological Activity of Bee Propolis in Health and Disease. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*, 7: 23-29.

Marcucci MC (1995). Propolis: chemical composition, biological properties and therapeutical activity. *Apidologie*, 26 :83-99.

Marcucci MC, Ferreres F, Viguera CG, Bankova VS, De Castro SL, Dantas AP, Valente PHM, Paulino N (2001). Phenolic compounds from Brazilian propolis with pharmacological activities. *Journal of Ethnopharmacology*, 74: 105-112.

Matsuno T, Jung SK, Matsumoto Y, Saito M, Morikawa J (1997). Preferential cytotoxicity to tumor cells of 3,5-diprenyl-4-hydroxycinnamic acid (artepillin C) isolated from propolis. *Anticancer Res*, 17: 3565–3568.

Metzner J, Bekemeier H, Schneidewind E, Schwaiberger R (1975). Bioautographische erfassung der antimikrobiell wirksamen inhalstoffe von propolis. *Pharmazie*, 30: 799–800.

Mirzoeva OK, Calder PC (1996). The effect of propolis and its components on eicosanoid production during the inflammatory response. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*, 55: 441–449.

Miyares C, Hollands I, Castaneda C, Gonzalez T, Fragoso T, Curras R, Soria C (1998). Clinical trial with a preparation based on propolis "propolisina" in human giardiasis. *Acta Gastroenterologica Latinoamericana*, 18 (3): 195-201.

Miyataka H, Nishiki M, Matsumoto H, Fujimoto T, Matsuka M, Satoh T (1997). Evaluation of propolis. I. Evaluation of Brazilian and Chinese propolis by enzymatic and physico-chemical methods. *Biol Pharm Bull*, 20: 496–501.

Moawad AA, Aly SA, Galal EA (2001a) Effect of Egyptian honeybee propolis on the growth of *Aspergillus ochraceus* and ochratoxin A production in Ras cheese, 8th Egyptian Conference for Dairy Science and Technology, held at the International Agriculture Centre, Cairo, Egypt, Egyptian Society of Dairy Science, Cairo, 3.Nov.2001-5.Nov.2001: pp 347-356.

Moawad AA, Galal EA, Metry WA (2001b). Egyptian bee propolis as a natural preservative for ultrafiltered soft cheese, 8th Egyptian Conference for Dairy Science and Technology, held at the International Agriculture Centre, Cairo, Egypt, Egyptian Society of Dairy Science, 3. Nov.2001-5. Nov.2001: pp 243-255.

Munker R, Andreeff M (1996). Induction of death (CD95/FAS), activation and adhesion molecules (CD54) on blast cells of acute myelogenous leukemias by TNF- α and IFN- γ . *Cytokines Mol Ther*, 2: 147–159.

Munstedt K, Hellner M, Hackethal A, Winter D, Von Georgi R (2007). Contact allergy to propolis in beekeepers. *Allergologia et Immunopathologia*, 35(3): 95-100.

Nakajima Y, Tsuruma K, Shimazawa M, Mishima S, Hara H (2009). Comparison of bee products based on assays of antioxidant capacities. *BMC Complementary and Alternative Medicine*.

Orsolio N, Sver L, Terzic S, Zoran T, Basic I (2003). Inhibitory effect of water-soluble derivative of propolis (WSDP) and its polyphenolic compounds on tumor growth and metastasing ability: a possible mode of antitumor action. *Nutr Cancer*, 47: 156–163.

Ota C, Unterkircher C, Fantinato V, Shimizu MT (2001). Antifungal activity of propolis on different species of *Candida*. *Mycoses*, 44: 375–378.

Özcan M, Ünver A, Ceylan DA, Yetişir R (2004). Inhibitory effect of pollen and propolis extracts. *Nahrung/Food*, 48: 188–194.

Ozkul Y, Silici S, Eroğlu E (2005). The anticarcinogenic effect of propolis in human lymphocytes culture. *Phytomedicine*, 12: 742–747.

Paintz M, Metzner J (1979). On the local anaesthetic action of propolis and some of its constituents. *Pharmazie*, 34: 839–841 (Abstract).

Pascual C, Gonzales R, Torricella RG (1994). Scavenging action of propolis extract against oxygen radicals. *J Ethnopharmacol*, 41: 9-13.

Pena RC (2008). Propolis standardization: a chemical and biological review. *Ciencia e Investigacion Agraria*, 35(1): 17-26.

Pham-Huy L, He H, Pham-Huy C (2008). Free Radicals, Antioxidants in Disease and Health. *Int J Biomed Sci*, 4: 89-96.

Poole RC, Bowden NJ, Halestrap AP (1993). Derivatives of cinnamic acid interact with the nucleotide binding site of mitochondrial aldehyde dehydrogenase. Effects on the dehydrogenase reaction and stimulation of esterase activity by nucleotides. *Biochem Pharmacol*, 45(8): 1621-1630.

Popova M, Silici S, Kaftanoğlu O, Bankova V (2005) Antibacterial activity of Turkish Propolis and its qualitative and quantitative chemical composition. *Phytomedicine*, 12: 221–228.

Popravko SA, Sokolov IV (1980) Propolisin Bitkisel Kaynakları. *Arıcılık Dergisi*, No:2-Rusça.

Qian WL, Khan Z, Watson DG, Fearnley J (2008). Analysis of sugars in bee pollen and propolis by ligand exchange chromatography in combination with pulsed amperometric detection and mass spectrometry. *Journal of Food Composition and Analysis*, 21(1): 78-83.

Rao CV, Desai D, Rivenson A, Simi B, Arnin S, Reddy BS (1995). Chemoprevention of colon carcinogenesis by phenylethyl-3-methyl caffeate. *Cancer Res*, 55: 2310-2315.

Rao CV, Desai D, Simi B, Kulkarni N, Arnin S, Reddy BS (1993). Inhibitory effect of caffeic acid esters on azoxymethane-induced biochemical changes and aberrant crypt foci formation in rat colon. *Cancer Res*, 53: 4182-4188.

Russo A, Cardile V, Sanchez F, Troncoso N, Vanella A, Garbarino JA (2004). Chilean propolis: antioxidant acitivity and antiproliferative action in human tumor cell lines. *Life Sciences*, 76: 545–558.

Russo R, Longo A (2002). Vanella. Antioxidant activity of propolis: role of caffeic acid phenethyl ester and galangin. *Fitoterapia*, 73: S21-S29.

Sales A, Alvarez A, Areal MR, Maldonado L, Marchisio P, Rodriguez M, Bedascarrasbure E (2006). The effect of different propolis harvest methods on its lead contents determined by ET AAS and UV-vis. *Journal of Hazardous Materials*, 137(3): 1352-1356.

Santos FA, Bastos EMAF, Maia ABRA, Uzeda M, Carvalho MAR, Farias LM, Moreira ESA (2003). Brazilian propolis: physicochemical properties, plant origin and antibacterial activity on periodontopathogens. *Phytotherapy research*, 17: 285–289.

Scheller S, Ilewics L, Luciak M (1978). Biological properties and clinical application of Propolis IX. Investigation of the influence of EEP on dental pulp regeneration. *Arzneim Forsch*, 28: 289–291.

Scheller S, Krol W, Swiacik J, Owczarek S, Gabrys J, Shani J (1999). Antitumoral property of ethanolic extract of propolis in mice-bearing Ehrlich carcinoma, as compared to bleomycin. *Z Naturforsch*, 44 (11-12): 1063-1065.

Scheller S, Wilczok T, Irnielski S, Krol W, Gabrys J, Shani J (1990). Free radical scavenging by ethanol extract of propolis. *Int J Radiat Biol*, 57(3): 461-465.

Seidel V, Peyfoon E, Watson DG, Fearnley J (2008). Comparative study of the antibacterial activity of propolis from different geographical and climatic zones. *Phytotherapy research*, 22: 1256–1263.

Serkedjieva J, Manolova N, Bankova V (1992). Anti-influenza virus effect of some propolis constituents and their analogues (esters of substituted cinnamic acids). *J Nat Prod*, 5: 294–302.

Sforcin JM (2007). Propolis and the immune system a review. *Journal of Ethnopharmacology*, 113: 1-14.

Sforcin JM, Novelli ELB, Funari SRC (2002). Seasonal effect of Brazilian propolis on seric biochemical variables. *Journal of Venomous Animals and Toxins including Tropical Diseases*, 8(2): 244-254.

Shubharani R, Mahesh M, Yogananda Murthy VN (2019). Biosynthesis and Characterization, Antioxidant and Antimicrobial Activities of Selenium Nanoparticles from Ethanol Extract of Bee Propolis. *J Nanomed Nanotechnol*, 10:522-529.

Silici S, Koc AN, Mistik S (2007). Comparison of in vitro activities of antifungal drugs and propolis against yeasts isolated from patients with superficial mycoses. *Annals of Microbiology*, 57(2): 269-272.

Sosa S, Baricevic D, Cinco M, Padovan D, Tubaro A, Della LR (1997). Preliminary investigation on the anti-inflammatory and anti-microbial activities of propolis. *Pharmaceut Pharmacol Lett*, 7: 168–171.

Starzyk J, Scheller S, Szaflarski J, Moskwa M, Stojko A (1977). Biological properties and clinical application of propolis: II. Studies on the antiprotozoan activity of ethanol extract of propolis. *Arzneim Forsch/Drug Res*, 27(1): 1198-1199.

Stepanovic S, Antic N, Dakic I, Švabic-Vlahovic M (2003). In vitro antimicrobial activity of propolis and synergism between propolis and antimicrobial drugs. *Microbiol Res*, 158: 353–357.

Stojko A, Scheller S, Obuszko Z (1977). Biological properties and clinical application of propolis. VI. Investigation of the influence of ethanol extracts of propolis (EEP) on cartilaginous tissue regeneration. *Arzneimittelforschung*, 27: 2138–2140.

Stojko A, Scheller S, Szwarnowiecka I, Tustanowski J, Ostach H, Obuszko Z (1978). Biological properties and clinical application of propolis. *Arzneim- Forsch*, 28: 35–37.

Strehl E, Volpert R, Elstner EF (1994). Biochemical activities of propolis extracts: III, Inhibition of dehydrofolate reductase. *Z Naturforsch*, 49(1-2): 39-43.

Su ZZ, Lin J, Grunberger D, Fisher PB (1994). Growth suppression and toxicity induced by caffeic acid phenethyl ester (CAPE) in type 5 adenovirus-transformed rat embryo cells correlate directly with transformation progression. *Cancer Res*, 54: 1865-1870.

Sudina GF, Mirzoeva OK, Pushkareva MA, Korshunova GA, Sumbatyan NV, Varfolomeev SD (1993). Caffeic acid phenethyl ester as a lipoxygenase inhibitor with antioxidant properties. *FEBS Lett*; 329: 21-24.

Sun F, Hayami S, Haruna S, Ogiri Y, Tanaka K, Yamada Y, Ikeda K, Yamada H, Sugimoto H, Kawai N, Kojo S (2000). *In vivo* antioxidative activity of propolis evaluated by the interaction with vitamin C and vitamin E and the level of lipid hydroperoxides in rats. *J Agri Food Chem*, 48: 1462–1465.

Szmeja Z, Kulczynski B, Konopki K (1989). Therapeutic value of flavonoits in Rhinovirus infections. *Otolaryngol Pol*, 43: 180–184.

Tarım Ve Köyişleri Bakanlığı Yayın Dairesi Başkanlığı ANKARA (2004) Çiftçi Eğitim Serisi Yayınları No: 2004/2.

Ting PT, Silver S (2004). Allergic contact dermatitis to propolis. *J Drugs Dermatol*, 3: 685-686.

Verma AK, Johnson JA, Gould MN (1998). Inhibition of 7,12-dimethylbenz (a) anthracene and N-nitrosomethylvera-induced rat mammary cancer by dietary flavonol quercetin. *Cancer Res*, 48: 5754–5758.

Uçar M (2021). The Importance of Propolis in Combating COVID-19. *Journal of Apitherapy and Nature*, 4(1):22-40.

Volpert R, Elster EF (1996). Interactions of different extracts of propolis with leukocytes and leukocytic enzymes. *Arzneimittelforschung*, 46: 47–51.

Wleklik M, Zahoska R (1997). Interferon-inducing activity of flavonoits. *Acta Microbiologica Poland*, 32: 1141–1148.

Wojcicki J, Amochowiec L, Kadlubowska D, Kownacka A (1987). Study on the antioxidant properties of pollen extracts. *Arch Immunol Ther Exp*, 35: 725–729.

Deprem ve Crush Sendromu

Mustafa Özkan FIRAT¹
Mehmet Emin ATAY²

Giriş

Dünyanın karmaşık fay sistemlerinin bulunduğu birçok bölgesinde birden fazla deprem meydana gelmektedir. Bu fay sistemleri genellikle ilk kırılma meydana geldiğinde biriken deformasyonun tamamını anında gidermez. Bu nedenle farklı yerlerde yüksek gerilmeler oluşur ve fay sistemi tamamen stabil hale gelene kadar ardışık kırılmalar meydana gelir. Fay segmenti veya bölümleri boyunca gerçekleşen bu ardışık kırılmalar, genellikle ön, ana ve artçı şoklar şeklinde veya yakın fay segmentlerinden kaynaklanan bir dizi deprem olarak ayırt edilmesi zor olabilir (Abdelnaby, 2012). Son yıllarda doğal afetlerin sıklığı belirgin bir şekilde arttı ve bu, dramatik sonuçlara ve büyük ekonomik kayıplara yol açtı. Sadece 2014 yılında 324 doğal afet rapor edildi ve bu, 141 milyon can kaybı ve yaklaşık 100 milyar dolarlık hasarla sonuçlandı (Guha-Sapir et al., 2012). Bu afetler arasında depremler de bulunmakta olup, jeofiziksel felaketlerin bu olayların yaklaşık %10'unu oluşturduğu bilinmektedir. Afetlerin en fazla etkilediği kesimin düşük gelirli ülkeler olduğu açıktır. Ne yazık ki, bu tür ortamlarda daha acil siyasi ve ekonomik kısıtlamalar, genellikle uzun vadeli epidemiyolojik gözetimi uygulanamaz hale getirmektedir. Diğer yandan, yüksek gelirli ülkeler daha sağlam sağlık hizmeti ağlarına güvenir ve bu da uzun vadeli epidemiyolojik araştırmaların yürütülmesine olanak tanır. Ancak, deprem sonrası epidemiyolojik izleme, sağlam sağlık sistemlerine sahip ülkelerde bile genellikle yetersiz ve kötü planlanmış görünmektedir (Kako et al., 2014; Stellman, 1998). Depremlerin ardından ortaya çıkan sağlık etkilerini değerlendirmek için çeşitli yaklaşımlar tartışılmış olmasına rağmen, depremin orta ve uzun vadeli sağlık etkilerine dair kapsamlı bir genel bakış hala eksik. Bu eksiklik, daha önceki çalışmaların genellikle bu felaketlerin acil sağlık etkilerine odaklanmış olmasından kaynaklanmaktadır. yani saatler veya günler içinde görülen etkilere. Orta ve uzun vadeli deprem etkilerini rapor eden incelemeler, ya belirli depremlere odaklanmış ya da özellikle ruh sağlığı alanında belirli sağlık sonuçlarına odaklanmıştır (Ripoll Gallardo et al., 2018). Depremler, büyük yıkımlara, yüksek ölüm oranlarına ve birçok can kaybına sebep olabilir. Acil durumlar, merkez üssünde acil tıbbi ve cerrahi ihtiyaçları artırırken, etkilenen nüfusun güvenlik için tahliye edildiği bölgelerde veya hatta ülkenin sosyo-ekonomik koşullarında değişiklikler meydana geldiğinde, uzak bölgelerde yeni sağlık ihtiyaçları doğabilir. Acil durumlarda öncelikli sorunlar arasında kurtarma operasyonları, triyaj, tahliye ve acil tıbbi bakım yer alır. Bu makale, temel olarak sağlık özelliklerine ve deprem sonrası patolojiye odaklanacaktır (Gunn, 1995).

DEPREM VE CRUSH SENDROMU

20. yüzyılın başlarında yapılan raporlar, zaman zaman felaketlerle, kas yaralanmalarıyla, böbrek yetmezliğiyle ve ölümle ilişkilendirilen bir klinik grubu açıkladı. Bu kapsam insan yapımı olayları (örneğin savaş) ve doğal afetleri (örneğin deprem) içeriyordu. Depremlerde

¹ Öğretim Görevlisi, Ağrı İbrahim Çeçen Üniversitesi Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu Sağlık Bakım Hizmetleri Bölümü

² Öğretim Görevlisi, Ağrı İbrahim Çeçen Üniversitesi Doğubayazıt Ahmed-i Hani Meslek Yüksekokulu Tıbbi Hizmetler ve Teknikler Bölümü

görülen ezilme yaralanmalarının oranının %3 ila %20 arasında olduğu tahmin ediliyordu (Pepe et al., 2002). Çok katlı bir binanın çökmesi, hayatta kalanlarda %40'a varan oranda ezilme yaralanmasına yol açabilirdi (Better & Rubinstein, 1997). Bu istatistikler, günümüzde terörist saldırıların artmasıyla daha da önemli hale gelmiştir. Rabdomiyolize dair en eski modern raporlar (1910) Alman literatüründe yer alır ve o dönemde "kas ağrısı, zayıflık ve kahverengi idrar" şeklinde tanımlanan klasik bir sendromu (Myer Betz üçlüsü) temsil eder. Birinci Dünya Savaşı sırasında, gömülen ve siperlerden kurtarılan Alman askerlerinde benzer belirtiler ve semptomlar görüldüğüne dair tıp literatüründe bilgiler bulunmaktadır. Dr. Bywaters, Londra Blitz sırasında sağ kurtulanlarda sıkça gözlenen belirtileri ve semptomları tanımlayan önemli bir araştırmacıdır. Nefrolog olan Dr. Bywaters, bu durum için "crush sendromunu" terimini ilk defa kullanan kişidir. Ayrıca bu durumun nedeninin rabdomiyoliz olduğunu keşfetmiştir. 1941 yılında, Londra Bombalamaları sırasında, 3-4 saat boyunca enkaz altında mahsur kalan dört genç ve sağlıklı hastada bir çalışma gerçekleştirmiştir. Tümü ezilmiş uzuvlara sahipti, ancak ilk kurtarma, tahliye ve hastaneye nakil süreçlerinden sağ çıkmışlardı. Bu hastalarda şok, şişmiş ekstremiteler ve koyu renkli idrar semptomları gelişmiştir. Hastalar, ilk şoku atlattıktan sonra böbrek yetmezliğine ilerlemişlerdir ve birkaç gün sonra üremik krize girmişlerdir. Tüm hastalar, döküm yapılan böbrek biyopsisinde "böbrek tübüllerinde dejeneratif değişiklikler ve kahverengi pigment içeren döküntüler" göstermiştir (Peker, 2011). Dr. Bywaters, etiyojolojiyi doğru bir şekilde kas nekrozu olarak tanımlamıştır. Başarılı bir şekilde enkaz altından çıkarılan ancak daha sonra ölen tüm bu bireyleri detaylı bir şekilde açıklamıştır. Oligüri, pigmentli alçılar, uzuv ödemi, ilişkili şok ve sonuçta ölüm gibi belirtiler hepsinde görülmüştür.

Crush Sendromu

Crush kelimesi, kelime anlamıyla ezilme, sıkışma ve baskıya maruz kalma anlamına gelir. "Crush" hasarı, sadece travmayı ifade eder. "Crush Sendromu" ise, bu travmanın neden olduğu rabdomiyolizi ve buna bağlı olarak gelişen cerrahi ve tıbbi belirti ve bulguları içeren karmaşık bir tabloyu ifade eder. Crush Sendromu'nun patofizyolojisi tam olarak anlaşılamamış olmasına rağmen, organ ve kas ezilmesi sonrası, kurtarılan bir kazazedede hala yaşam söz konusu ise bu durum gelişebilir. Bu nedenle, amaç sadece yaralıyı enkaz altından çıkarmak değil, aynı zamanda onu kurtarmaktır; bu nedenle ilk aşamada hızlı ve bilinçli bir şekilde hareket edilmelidir. Crush Sendromu, gelişmiş ya da gelişme riski taşıyan bir yaralının enkazdan çıkarılmasından sonra en geç 12 saat içinde hastaneye ulaştırılmalıdır. Bu süreçte lokal hasarın düzeltilmesi, şok, elektrolit dengesizliklerinin düzeltilmesi, renal yetmezliğin önlenmesi ve uygun tedavinin başlanması gibi faktörlere dikkat edilmelidir (AYGİN & ATASOY, 2008).

Crush Sendromu Patofizyolojisi

Crush sendromu patofizyolojisi hala tam olarak anlaşılamamıştır. Ancak bilinen birkaç gerçek var: Bu tür bir yaralanma, birkaç saat boyunca sürekli bir basınca maruz bırakıldığında ortaya çıkar ve ana hasar genellikle kas dokusunda görülür. Bu tür yaralanmaları diğer bilinen patolojilerle karşılaştırmak amacıyla, arteriyel oklüzyonun bir faktör olarak rol oynayabileceğini düşünebiliriz. Arteriyel tıkanıklığın ilk belirtilerinden biri cilt renginde değişiklik olmasıdır ve sonunda ciltte nekroz ve açık bir şekilde distal nabız kaybı meydana gelir. Ancak, ezilme yaralanmalarında, bu belirtiler genellikle eksiktir. Örneğin, bir kamyon tekerleği tarafından ezilme sonucu oluşan yaralanmalarda, ana hasar deri ve deri altı dokularda meydana gelirken, kas dokusu genellikle daha az zarar görür, bu da doğrudan basınç etkisiyle karşılaştırıldığında farklı bir tabloya işaret eder (Michaelson, 1992). Ezilme yaralanmasına en çok benzeyen durum kompartman sendromudur [CS]. Bu benzerlik açıklığa kavuşturulmalıdır, çünkü doğru tedavinin belirlenmesi açısından son derece önemlidir. CS, kas bölmelerindeki

basıncın artmasıyla ilişkilidir ve bu artış kas bölmelerinin tıkanmasına yol açar. Bu durumda venöz drenaj engellenir, bu da bölme basıncını daha da artırır ve sonuç olarak kompartmandaki kasın nekrozuyla sonuçlanabilir (Bourne & Rorabeck, 1989; Owen et al., 1979). Basıncın yavaş yavaş artması nedeniyle belirli bir seviyeye kadar basınç geri dönüşümlü olabilir, bu nedenle en iyi tedavi, kompartmandaki basıncı serbest bırakmak için fasiyotomi yapmaktır. Günümüzde bu basınç, kompartmana yerleştirilen bir kateter aracılığıyla doğrudan ölçülebilir ve böylece acı çeken kasında geri dönüşü olmayan hasarın önüne geçilebilir (Michaelson, 1992).

CS'nin klinik belirtileri, CS'nin geç belirtileriyle aynı olduğundan, ezilme yaralanması ve kompartman sendromu bir zamanlar aynı şey olarak düşünülüyordu. Ancak, patofizyoloji açısından bu doğru değildir. Kompartman sendromunda, kan basıncındaki artış kompartman içindeki basınca sebep olur ve kaslarda nekroza yol açabilir (Brown & Nicholls, 1977). Oysa ezilme yaralanmasında, kas hasarı sürekli bir basınca maruz kalma sonucudur. Bu tür hasar, kas hücrelerinin sıvı dengesini kaybetmesine ve şişmeye yol açarak kompartman içinde basınç artışına neden olur. Bu nedenle, ezilme yaralanmasında basınç artışı, kas hasarının bir sonucu değil, tam aksine sebebidir. Bu tür yaralanmalarda açıklanabilir tek hasar, sinir hasarıdır ve bu hasar vasonervosum'da görülen hasara benzer. Bu tür sinir tıkanıklığı tamamen geri dönüştürülebilir olabilir, ancak sinirin tamamen iyileşmesi bir yıl kadar sürebilir. Bu durum, ezilme yaralanmalarında meydana gelen büyük kas hasarının sinir hasarı ve doğrudan kas baskısı ile birleşmesi, ayrıca kılcal damar tonusunun düzenlenmesiyle ilgili olabilir.

Kas hücrelerinin ezilmesi ve yırtılması, miyoglobini methmiyoglobine dönüştürerek ve sonunda dolaşıma salınan asit hematini serbest bırakır. Ayrıca kaslar, potasyum, magnezyum, fosfat, asitler, kreatin fosfokinaz (CKMM) ve laktat dehidrojenaz (LDH) gibi enzimleri içerir. Bu enzimler hücre fonksiyonları için gereklidir, ancak büyük miktarlarda dolaşıma salındıklarında toksik etki gösterebilirler. Ezilme sonrasında, kaslarda mikro ve makro dolaşımın tıkanması nedeniyle bölgesel iskemi oluşur, bu da sodyum, kalsiyum ve sıvıların salınmasına yol açarak kas hacminin ve gerginliğinin artmasına neden olur. CK ve ATP tükenir. Ayrıca, nitrik oksit sistemi aktive olur ve bu da kaslardaki vazodilatasyona ve hipotansiyonun şiddetlenmesine katkıda bulunabilir (Rubinstein et al., 1998). Yaralılar, enkazdan kurtarıldıktan sonra durumlarında kötüleşebilir, çünkü doku gerilimi serbest bırakıldığında iskemik hasarlı kaslara reperfüzyon gerçekleşir, bu da sodyum-potasyum-ATPaz mekanizmasını bozar. Bu durum, miyoglobin yıkım ürünleri, laktik asit, ürik asit, kreatin fosfokinaz, aldolaz gibi kas enzimleri, ayrıca kalsiyum, potasyum ve fosfat gibi iyonların dolaşıma salınmasına neden olur (Rajagopalan, 2010). Miyoglobin glomerulustan filtrelendir, ancak böbrek eşiği aşıldığında distal kıvrımlı tübüllerde çökerek tıkanmalara yol açabilir. Aynı zamanda, miyoglobin bozunma ürünlerinin neden olduğu afferent arteriyollerdeki vazokonstriksiyonun, bu tübüler yıkım ortamına katkıda bulunduğunu da gözlemlenmiştir.

Crush Sendromu Mekanizması

Ezilme yaralanması, doğrudan fiziksel travma ve insan vücudunun sıkışmasından kaynaklanır (Long et al., 2023; Oda et al., 1997; Sever et al., 2012). Sıkıştırma kuvveti, yaralanma bölgesine bağlı olarak yumuşak dokulara, kaslara, kemiklere, sinirlere ve diğer dokulara doğrudan zarar verebilir. Depremler sırasında meydana gelen kitlesel kayıpların %3 ila 20'si, bina çökmesi ve vücut sıkışması sonucu oluşan ezilme yaralanmalarından kaynaklanır [9, 20]. En yaygın olarak etkilenen bölgeler arasında alt ekstremiteler (%74), üst ekstremiteler (%10) ve gövde (%9) bulunur. Ezilme yaralanmasının diğer formları arasında ciddi travmatik beyin hasarı veya hava yolu tıkanıklığı da bulunabilir; bu durum ani ölümle sonuçlanabilir. Ciddi kanama veya göğüs yaralanması gibi gövde yaralanmaları da dahil olmak üzere (örneğin pnömotoraks, kalp tamponadı) katı organ hasarı görülebilir (Long et al., 2023; Sever & Vanholder, 2013; Sever et al., 2012). Ezilme yaralanmasına bağlı olarak ekstremitelerde

meydana gelen kas, kemik ve yumuşak doku hasarı ödeme ve intravasküler hipovolemiye yol açabilir. Bu durum, kompartman içi basıncı artırarak kılcal, lenfatik ve venöz çıkışı azaltabilir, doku hasarını ve bölme içi ödemi daha da artırabilir (Kako et al., 2014). Kompartman içi basınçlar arttıkça, arteriyoların perfüzyonunun azalmasına ve sonunda kompartman sendromuna yol açabilir.

Ezilme mağdurlarında sıvı resüsitasyonu, önceki tartışmalar doğrultusunda, AKI riskini azaltmak için hayati öneme sahiptir (Long et al., 2023; Sever & Vanholder, 2013; Sever et al., 2012). Hacim durumu, hastanın sağlık kuruluşuna nakledildikten sonra vital bulgular, mukozalar, kılcal damar dolumu ve cilt turgoru gibi fiziksel muayeneye dayanarak değerlendirilmelidir (Long et al., 2023). Sıvı resüsitasyonunun genel hedefi, normovolemi sağlamak ve idrar çıkışını >50 mL/saat olarak sürdürmektir (Sever & Vanholder, 2013; Sever et al., 2012). Kanama yoksa hipoperfüzyonu önlemek ve AKI veya ezilme sendromu riskini azaltmak amacıyla IV sıvı tedavisi devam ettirilmelidir. Eğer hastada hemodinamik bozulmaya yol açan bir kanama varsa, doğrudan basınç uygulanmalı ve kan ürünleri transfüze edilmelidir (Sever et al., 2012). Hasta hipotansifse ve hacim kaybı varsa izotonik salin uygulanmalıdır. Hasta hiperkalemik ve asitemikse, izotonik bikarbonat infüzyonu (1 L D5W içinde 150 mEq bikarbonat) önerilebilir [19]. Özellikle, AKI ile ilişkili ezilme sendromunun tedavisinde furosemid gibi kıvrım diüretiklerinin faydalı olmadığına dikkat edilmelidir; çünkü birçok hasta hipovolemik olabilir ve bu tür diüretikler mortaliteyi artırabilir ve böbrek iyileşmesini geciktirebilir (Long et al., 2023) Hasta hipervolemikse, loop diüretikleri düşünülebilir (Sever & Vanholder, 2013; Sever et al., 2012)

Crush Sendromu Belirtileri

Akut böbrek hasarı: serum kreatinin seviyesindeki artış veya glomerüler filtrasyon hızındaki azalma ile karakterizedir. Bu durum, çeşitli nedenlere bağlı olarak ortaya çıkabilir, örneğin rabdomiyoliz, hipotansiyon ve renal hipoperfüzyon gibi. Ayrıca, miyogloblin, potasyum, fosfor ve ürik asidin doğrudan nefrotoksik etkileri de böbrek hasarına katkıda bulunabilir.

ARDS: genellikle hacim resüsitasyonu, distribütif şok, uzun kemik kırıklarına bağlı yağ embolisi ve şiddetli doku nekrozu gibi durumlarla ilişkilidir.

"Asfiksi, genellikle göğüste ilk ezilme yaralanması sonucu meydana gelebilir. Bu durum, torasik boşlukta ve superior vena kavada önemli bir basınç artışına yol açar. Kapalı glottis ile yapılan inspirasyon girişimleri, artan basınç nedeniyle baş, boyun ve gövdedeki kılcal damarların yırtılmasına yol açabilir. Asfiksili hastalarda siyanoz, ödem ve bası bölgesinin proksimalinde baş, boyun ve gövdede peteşiyal döküntüler görülebilir. Ayrıca, karaciğer ve dalak laserasyonu, pulmoner ve miyokardiyal kontüzyonlar, kaburga kırıkları ve beyin hasarı gibi diğer yaralanmalar da görülebilir.

Ekstremitte ezilme yaralanmaları, genellikle şişlik, kabarcıklar ve purpura gibi belirtilerle kendini gösterir ve kapalı veya açık kırıklardan, nörovasküler yaralanmalara ve ezilmiş veya ampute edilmiş ekstremitelere kadar geniş bir yelpazede ortaya çıkabilir. Bu tür yaralanmalarda, hastalar, uzuv fonksiyonunu tehlikeye atan ciddi ortopedik ve nörovasküler yaralanma riskiyle karşı karşıya kalabilir. Ayrıca, akut kompartman sendromu ve rabdomiyoliz gibi komplikasyonlar da gelişebilir.

Hipotansiyon, genellikle ilk yaralanmadan sonraki ilk birkaç saat içinde organ yaralanmaları, kanama, distribütif şok, üçüncü aralık sendromu, şiddetli inflamasyon ve reperfüzyon hasarı gibi faktörlerle ilişkilendirilir.

Organ yaralanmaları genellikle doğrudan vücut travması sonucunda ortaya çıkar ve hemotoraks, pnömotoraks, pulmoner kontüzyon, miyokardiyal travma, katı organ yaralanmaları (örneğin karaciğer veya dalak laserasyonu), içi boş iç organ yaralanmaları, kaburga kırıkları, pelvik kırıklar ve omurilik yaralanmalarına yol açabilir. Ayrıca, mermilerden kaynaklanan delici yaralanmalar da meydana gelebilir (de Almeida & von Schreeb, 2019; Eken & Yıgıt, 2009; Gibney et al., 2014; Long et al., 2023; Sever & Vanholder, 2013; Sever et al., 2012)

Crush sendromu Vucut Üzerine Etkileri:

Akut böbrek yetmezliği, kitlesel afetlerde ezilen yaralılarda belirgin bir şekilde tanımlanmıştır. Ancak, genel kabul görmüş bir tanımın olmaması, bu durumun insidansını ve prognozunu tahmin etmeyi zorlaştırmaktadır. Son zamanlarda, önceki 'akut böbrek yetmezliği' terimine patofizyolojik açıdan daha doğru bir alternatif olarak 'akut böbrek hasarı' (ABH) terimi önerilmiştir. Biz de afet mağdurları için ABH terimini kullanmayı öneriyoruz. Böbrek fonksiyonlarında ani (48 saat içinde) bir azalma olarak tanımlanan, serum kreatininde mutlak 1,5 kat artış veya 0,5 mg/dL artış, glomerüler filtrasyon hızında %50 azalma ve/veya idrar çıkışında >6 saat süreyle 0,5 ml/kg/saat altına düşme durumunda, klinik sonucu etkileyen AKI'nin mevcut olduğu kabul edilmektedir. Bu tanım, böbrek fonksiyonlarındaki küçük değişikliklerin bile sonuçları derinden etkileyebileceğini göstermektedir. Ezilme sendromunun AKI bileşeni tedavi edilmezse genellikle ölümcül olabilir. Ancak uygun tıbbi müdahale, sıvı resüsitasyonu ve/veya diyaliz gibi önleyici veya geri döndürülebilir birkaç felaket komplikasyonundan biri olarak tedavi edilebilir. Ne yazık ki, bu durum genellikle kurtarma ekipleri, sağlık profesyonelleri, paramedikler ve hatta nefrologlar tarafından yeterince bilinmemektedir (Gibney et al., 2014). Ezilme sendromunun en ciddi komplikasyonu böbrek yetmezliğidir. Ezilme sendromu içinde böbrek yetmezliğinin patogenezi, vazomotor ve nefrotoksik unsurları içeren çok faktörlüdür. Dolaşım şokunun ve intravasküler hacmin azalmasının bir sonucu olarak, renal afferent arteriyolde vazokonstriksiyon meydana gelir ve bunun ardından renal kortikal iskemi gerçekleşir. Ayrıca, kas hücreleri tarafından salınan miyogloblin, ürat ve fosfat, distal kıvrımlı tübüllerde çökerek tübüler alçı oluşumuna ve sonrasında tübüler obstrüksiyona yol açar. Bu durum, hipovolemi ve metabolik asidoza bağlı olarak idrar konsantrasyonu ve asiditesini artırır. Ayrıca, miyogloblinin ferrik ve ferril formları arasındaki döngüyle indüklenen lipid peroksidasyonunun bir sonucu olarak böbrekte oksidatif hasara neden olduğu düşünülmektedir (Smith & Greaves, 2003).

Kardiyovasküler instabilite, genellikle ezilme sendromunun bir sonucu olarak ortaya çıkar ve çok faktörlü bir etkene sahiptir. Hasarlı kas hücrelerinden hücre dışı alana potansiyel olarak büyük miktarda sıvı kayması nedeniyle intravasküler hacim azalır, bu da hipovolemik şoka yol açabilir. Ayrıca, kan kaybına neden olan ilişkili yaralanmalar ve elektrolit dengesizliğinden kaynaklanan doğrudan miyokardiyal toksisite nedeniyle kardiyovasküler tehlike de ortaya çıkabilir. Ayrıca, kas hücrelerinden salınan diğer faktörler, deneysel modellerde gösterildiği gibi kardiyovasküler sistemin doğrudan depresyonuna neden olabilir (Smith & Greaves, 2003). Kardiyovasküler komplikasyonlar, hiperkalemi ve buna bağlı asidoza bağlı aritmiler ile ilişkilidir. Her ikisi de kalbi kardiyak aritmilere karşı hassas hale getirir. Eş zamanlı olarak, elektrolit anormallikleri arasında hipokalsemi ve hiperfosfatemi de bulunabilir. Hiperkalemi ve buna bağlı kardiyotoksiste, hasarlı hücrelerden dolaşıma salınan potasyum nedeniyle ezilme yaralanmasının ardından erken ölümlerin ikinci en yaygın nedenini oluşturur. Potasyumun etkileri, hücre zarının işlev bozukluğuna neden olan hücre içi potasyum sızıntısının sonucudur. Hiperkalemi, potasyum seviyeleri >6 mg/dL olduğunda kardiyotoksisteğe yol açabilir. Büyük miktarlardaki potasyum iskelet kaslarında depolanır ve serbest bırakıldığında, böbrek normal böbrek fonksiyonlarında bile bu potasyumu atamaz. Dehidrasyon, üçüncü aralık ve hücresel potasyum salınımının ek katkı etkisi, kompresif kuvvetlerin kaldırılmasından

sonraki ilk saat içinde durmaya neden olabilir. Bu kardiyovasküler etkiler önemli olabilir ve ciddi morbidite ve mortaliteye yol açabilir. Metabolik etkiler öncelikle elektrolit dengesizliği ve hipoperfüzyon ile ilişkilidir (Gonzalez, 2005).

Crush Sendromu ve Kompart Sendromu

Kompartman sendromu, kapalı bir fasiyal kompartmanda interstisyel basıncın artması sonucu mikrovasküler risk, miyoneural disfonksiyon ve ikincil doku hipoksisinin ortaya çıkmasıdır. Bu kapalı alandaki artan basınç, mikrovasküler risk oluşturur ve ardından hücrel ölümüne yol açar. Kompartman sendromu tanısı için interstisyel doku basıncının 30 mmHg'yi aşması, sistematik hipotansiyon, uzuv travması ile ilişkilendirilmiştir. Bu patofizyoloji, lokal şişme ve kanamayla sonuçlanan kas gruplarında kompresif hasara neden olur. Fasiyal kompartmanın elastik olmaması, içe doğru şişmeye yol açar, bu da kan damarlarının, sinirlerin ve kas hücrelerinin çökmesine ve kompresif güçlere maruz kalmasına neden olur. Hipoksi devam ederse, hücreler nekroza uğrayabilir. Kompartman sendromu muayenesi, klasik "beş P" tanımına odaklanır: Yaralanmaya orantısız ağrı veya etkilenen ekstremitede pasif hareket açıklığında ağrı (hastalar genellikle yaralı kısmı fleksiyon pozisyonunda tutarak fasyayı maksimum düzeyde gevşetmeye çalışır); Ekstremitede solukluk, Felç, Paresteziler (titreşim hissinin ve Nabızın alınamamasıdır(26). Sıkı bir kompartman içinde bulunan kas hücrelerine sıvı alımı nedeniyle ezilme sonrasında kompartman sendromu gelişir. Kompartman basıncı kapiller perfüzyon basıncına yaklaştıkça, kompartman içindeki doku iskemik olma riski taşır ve kompartman sendromu gelişebilir. Bu durum özellikle kompartman basıncı ile diyastolik kan basıncı arasındaki fark 30 mm Hg'den az ise geçerlidir. 37 Bu komplikasyonun en iyi yönetimi ile ilgili iki düşünce ekolü vardır. Kompartman sendromunun geleneksel tedavisi, kompartman içindeki artan basıncı azaltmak için fasyotomidir. 10 Bununla birlikte, bu prosedürün komplikasyon oranı yüksektir ve en ciddileri kontrol edilemeyen kanama ve yara enfeksiyonu sonucu sepsistir. 8,23 Açık bir yaralanma varsa kesinlikle cerrahi debridman yapılmalıdır. 33 Görünen o ki, kompartman basıncı uzvun distal kısmına giden arteriyel akımı yok edecek kadar yüksekse, kompartmanın cerrahi dekompresyon gerektirdiği konusunda daha fazla grup hemfikirdir (Smith & Greaves, 2003).

Kompart Sendromu ve Rehabilitasyon

Kompart sendromunun en belirgin nedeni doku hasarına bağlı meydana gelen kas yaralanmasıdır. Yaralanma sırasında enerji kasın içine girilerek hücrenin şişmesine neden olur. Ekstremitte fasiyal bölmelerden oluştuğundan doku basıncı artar. İskemi ve doku nekrozuna neden olur. Azalan kan akışına veya kasa kan akışının durmasına ikincil olarak iskeminin ortaya çıkmasının, bölmenin dokularındaki perfüzyon gradyanının kritik bir seviyenin altına düşmesiyle sonuçlandığına inanılmaktadır. Dolayısıyla perfüzyon hastanın kan basıncıyla doğrudan ilişkilidir. Klinik durumu kötüleşen, belgelenmiş doku basıncı yükselen, önemli doku yaralanması olan veya bir ekstremitede 6 saatlik total iskemik öyküsü olan herhangi bir hastada, kompartman içi basınç diyastolik basıncın 20 mm Hg altına yaklaştığında fasyotomi yapılması önerilir.

Klinik olarak değerlendirmede: Nabızsızlık, solgunluk, felç, parestezi ve ağrı kompartman sendromunun klinik belirtileri olarak tanımlanmıştır. Distal nabız kaybı, solgunluk ve kapiller dolumun azalması, arteriyel yaralanma olmadığı veya etkilenen kompartmandan geçen arter hastanın sistolik basıncına yaklaşan doku basınçlarına maruz kalmadığı sürece nadiren meydana gelir. Kompart sendromu kapiller dolum ve solgunluk olmamasına rağmen kompartman sendromu ortaya çıkabilir. İskemi meydana gelene kadar duysal değişiklikler fark edilmez (Whitesides & Heckman, 1996).

Hemen tüm çevresel sargılar çıkarılmalı, normal kan basıncını sağlamak için herhangi bir hipotansiyon nedeni yönetilmelidir. Ekstremitte yüksekliği yerine, kompartmandaki perfüzyonun korunması için kalp seviyesinde tutulmalıdır. Doku oksijenasyonunu artırmak amacıyla oksijen takviyesi faydalı olabilir. İstirahat halindeki doku basıncı 30 mmHg'nin üzerinde veya 30 mmHg'nin altındaysa acil cerrahi müdahale (fasiyotomi) gereklidir. Kaslarda 3-4 saat içinde meydana gelen değişiklikler genellikle reversibldir. Sinirler üzerinde 2 saatten uzun süre bası, sinir iletim kaybına, 4 saatlik bası ise nöropraksiye yol açar ve 8 saatten sonra geri dönüşsüz hasar oluşur. Fasiyotomi ilk 6 saat içinde gerçekleştirilirse, tam iyileşme şansı yüksektir. Zamanla, prognoz kötüleşebilir ve kalıcı motor bozukluklar, kontraktür, crush sendromu (miyoglobüni, şok ve kardiyak komplikasyonlarla birlikte akut böbrek yetmezliği) hatta ölüm gelişebilir. Fasiyotomi sonrası rehabilitasyon sürecinde, PRICE (P [Koruma], R [Dinlenme], I [Buz], C [Sıkıştırma], E [Yükseltme]) protokolü uygulanmalıdır. Ayrıca, eklem hareket aralığının (ROM) restorasyonu, yumuşak dokuların mobilizasyonu, nörodinamik mobilizasyon, esneme ve güçlendirme gibi adımlar da önem taşır (Schubert, 2011).

Yayılma aşamasında PRICE yöntemi zorunludur ve genellikle üç ila 20 gün sürebilir. Bu dönemde çekme mukavemeti normal dokunun %15'ine kadar düşebilir ve bu seviyenin korunması kritiktir.[23] Fasiyotomi ciddi ödem ve hematomlara neden olabileceğinden dolayı yükseltme işlemi son derece önemlidir. Yükseltme ve sıkıştırma, yaralı kompartmanda oluşan granülasyon dokusunu azaltarak etkilenen ekstremitedeki sıvı hacmini azaltabilir.[24] Doku şişmesinin azaltılması, postoperatif ağrıyı da azaltabilir. Soğuk uygulamalar, ödemin ve ağrının azalmasına katkıda bulunabilir.[25] Ancak, ekstremitede duyu kaybı olabileceği göz önünde bulundurulmalı ve buzun uzun süreli kullanımından kaçınılmalıdır(Altan, 2023) .

Crush Sendromu ve Tedavisi

Crush sendromu olan hastalara acilen başlanmalıdır. Kırık organ veya omirlik yaralanmalarında oluştuğunda çok daha dikkatli edilmelidir. Hastanın ABC si değerlendirilirken aynı zamanda oksijen desteği sağlanmalı ve kanamalar kontrol altına alınmalıdır. İntravenöz erişim sağlanmalı ve sıvı ile değiştirilmelidir. Bu sıvının oral mı yoksa intravenöz mü olabileceği mevcut kaynaklara ve etkilenen yaralanmalara bağlı olacaktır3 ancak intravenöz tedavi tercih edilmelidir. Hızlı bir şekilde kurtarma ve kesin bir bakım operasyonue tahliye büyük önem. Elektrolitler, arteriyel kan gazları ve kas enzimleri ölçülmelidir Santral venöz basınçları ve invaziv arteriyel izleme kaydedilmelidir. her türlü çabanın sıralaması gerekir(Smith & Greaves, 2003). Travmalı hastalarda ileri yaşam desteği sağlandıktan sonra takip ve tedavi gerçekleşir. Hiperkaleminin etkilerini değerlendirmek için hızlı bir EKG çekilmelidir. Arteriyel veya venöz kan gazı, metabolik asidozu değerlendirmek, baz açığını kontrol etmek için faydalıdır ve potasyum ve kalsiyumun hızlı analizine izin verebilir(Greaves et al., 2003). Potasyum düzeyleri sık sık kontrol edilmelidir. İdrar tahlili yapıp idrar rengi kontrol edilmelidir. Miyoglobün seviyeleri kontrol edilmelidir. Şok veya farklı durumları engellemk adına karaciğer değerleri kontrol edilmelidir (Sever & Vanholder, 2015). Olay yerinde başlatılan sıvı tedavisi hastanede de devam edilmelidir. İdeal olarak idrar çıkışı > 200–300 mL/ saat3,5 düzeyinde tutulmalıdır. Ezilen uzuvda devam eden üçüncü boşluk nedeniyle hastalar bu çıkışı sürdürmek için günde 6-12 L'ye ihtiyaç duyabilir (Sever et al., 2006). Hastalar mutlaka muayene edilmeli, sıvı resütasyonu sırasında aynı zamanda kompartman sendromu açısından da değerlendirilmelidir. Bilinci yerinde olan hastalar için pasif hareketlerde travmaya bağlı olmaksızın ağrıdan şikayet edebilirler. Ayrıca uyusukluktanda şikayet edebilirler(Mabee, 1994; Perron et al., 2001). Fizik muayenede şişmiş, gergin, eritemli uzuvlar veya sırt ortaya çıkabilir, ancak aynı zamanda sendroma karşı duyarsız da olabilir. Özellikle çökmüş hastalarda gluteal kasları veya sırtı kapsayan kompartman sendromu gibi etkilenen kompartmanlar belirgin olmayabilir . Sağlık hizmeti sağlayıcıları, özellikle bilinci kapalı hastada splintlenen

uzuvların , yaralı uzuvların kapsamlı bir fizik muayenesini engelleyebileceğini ve kompartman sendromu alanını maskeleyebileceğini unutmamalıdır(Genthon & Wilcox, 2014).

Crush sendromunda özellikle böbrek fonksiyonlarının korunması için idrar çıkışı edilmeli ve en az 300 ml/saat olmalıdır. bu, hasarlı kasların içindeki sıvı birikiminin 4 litreye kadar çıkabileceği için günde en az 12 litre sıvı anlamına gelir. Diürezis önlemek için genel olarak mannitol tavsiye edilmektedir (Sever et al., 2006). Fakat yapılan araştırmalarda kompartman sendromunda endike olmadıklarını belirtmişlerdir (Rajagopalan, 2010). Crush sendromunda hastaların büyük çoğunluğu diyalize ihtiyaç duymaktadır. Bu nedenle ekipte byar alacak kişilerde en az bir nefroloğun bulunması gerekmektedir. Diyaliz için önemli öngörücü faktörler arasında anüri , aşırı sıvı yükü , serum kreatinin düzeyleri, BUN ve bikarbonat düzeyleri yer alır(Gunal et al., 2004).

KAYNAKÇA

- Abdelnaby, A. (2012). Multiple earthquake effects on degrading reinforced concrete structures.
- Altan, L. (2023). Postoperative rehabilitation of compartment syndrome following fasciotomy. *Turkish Journal of Physical Medicine & Rehabilitation* (2587-1250), 69(2).
- AYGİN, D., & ATASOY, İ. (2008). CRUSH SENDROMU TEDAVİ VE BAKIMI. *Anadolu Hemşirelik ve Sağlık Bilimleri Dergisi*, 11(1), 93-100.
- Better, O. S., & Rubinstein, I. (1997). Management of shock and acute renal failure in casualties suffering from the crush syndrome. *Renal failure*, 19(5), 647-653.
- Bourne, R., & Rorabeck, C. (1989). Compartment syndromes of the lower leg. *Clinical Orthopaedics and Related Research* (1976-2007), 240, 97-104.
- Brown, A., & Nicholls, R. (1977). Crush syndrome: a report of 2 cases and a review of the literature. *Journal of British Surgery*, 64(6), 397-402.
- de Almeida, M. M., & von Schreeb, J. (2019). Human stampedes: An updated review of current literature. *Prehospital and disaster medicine*, 34(1), 82-88.
- Eken, C., & Yıgıt, O. (2009). Traumatic asphyxia: a rare syndrome in trauma patients. *International Journal of Emergency Medicine*, 2, 255-256.
- Genthon, A., & Wilcox, S. R. (2014). Crush syndrome: a case report and review of the literature. *The Journal of emergency medicine*, 46(2), 313-319.
- Gibney, R. N., Sever, M. S., & Vanholder, R. C. (2014). Disaster nephrology: crush injury and beyond. *Kidney international*, 85(5), 1049-1057.
- Gonzalez, D. (2005). Crush syndrome. *Critical care medicine*, 33(1), S34-S41.
- Greaves, I., Porter, K., & Smith, J. (2003). Consensus statement on the early management of crush injury and prevention of crush syndrome. *BMJ Military Health*, 149(4), 255-259.
- Guha-Sapir, D., Vos, F., Below, R., & Ponserre, S. (2012). Annual disaster statistical review 2011: the numbers and trends.
- Gunal, A. I., Celiker, H., Dogukan, A., Ozalp, G., Kirciman, E., Simsekli, H., Gunay, I., Demircin, M., Belhan, O., & Yildirim, M. A. (2004). Early and vigorous fluid resuscitation prevents acute renal failure in the crush victims of catastrophic earthquakes. *JOURNAL-AMERICAN SOCIETY OF NEPHROLOGY*, 15(7), 1862-1867.
- Gunn, S. W. (1995). Health effects of earthquakes. *Disaster Prevention and Management: An International Journal*, 4(5), 6-10.
- Kako, M., Arbon, P., & Mitani, S. (2014). Disaster health after the 2011 great East Japan earthquake. *Prehospital and disaster medicine*, 29(1), 54-59.
- Long, B., Liang, S. Y., & Gottlieb, M. (2023). Crush injury and syndrome: a review for emergency clinicians. *The American Journal of Emergency Medicine*.
- Mabee, J. R. (1994). Compartment syndrome: a complication of acute extremity trauma. *The Journal of emergency medicine*, 12(5), 651-656.
- Michaelson, M. (1992). Crush injury and crush syndrome. *World journal of surgery*, 16, 899-903.

Oda, J., Tanaka, H., Yoshioka, T., Iwai, A., Yamamura, H., Ishikawa, K., Matsuoka, T., Kuwagata, Y., Hiraide, A., & Shimazu, T. (1997). Analysis of 372 patients with crush syndrome caused by the Hanshin-Awaji earthquake. *Journal of Trauma and Acute Care Surgery*, 42(3), 470-476.

Owen, C. A., Mubarak, S. J., Hargens, A. R., Rutherford, L., Garetto, L. P., & Akeson, W. H. (1979). Intramuscular pressures with limb compression: clarification of the pathogenesis of the drug-induced muscle-compartment syndrome. *New England Journal of Medicine*, 300(21), 1169-1172.

Peker, K. (2011). Ketamin ve Lidokain'in iskemi reperfüzyon hasarını önlemedeki etkileri.

Pepe, P. E., Mosesso, V. N., & Falk, J. L. (2002). P REHOSPITAL F LUID R ESUSCITATION OF THE P ATIENT WITH M AJOR T RAUMA. *Prehospital Emergency Care*, 6(1), 81-91.

Perron, A. D., Brady, W. J., & Keats, T. E. (2001). Orthopedic pitfalls in the ED: acute compartment syndrome. *The American Journal of Emergency Medicine*, 19(5), 413-416.

Rajagopalan, S. (2010). Crush injuries and the crush syndrome. *Medical Journal Armed Forces India*, 66(4), 317-320.

Ripoll Gallardo, A., Pacelli, B., Alesina, M., Serrone, D., Iacutone, G., Faggiano, F., Della Corte, F., & Allara, E. (2018). Medium-and long-term health effects of earthquakes in high-income countries: a systematic review and meta-analysis. *International journal of epidemiology*, 47(4), 1317-1332.

Rubinstein, I., Abassi, Z., Coleman, R., Milman, F., Winaver, J., & Better, O. S. (1998). Involvement of nitric oxide system in experimental muscle crush injury. *The Journal of clinical investigation*, 101(6), 1325-1333.

Schubert, A. G. (2011). Exertional compartment syndrome: review of the literature and proposed rehabilitation guidelines following surgical release. *International journal of sports physical therapy*, 6(2), 126.

Sever, M. S., & Vanholder, R. (2013). Management of crush victims in mass disasters: highlights from recently published recommendations. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, 8(2), 328-335.

Sever, M. S., & Vanholder, R. (2015). Crush syndrome: a case report and review of the literature. *Journal of Emergency Medicine*, 48(6), 730-731.

Sever, M. S., Vanholder, R., & Disasters, R. o. I. W. G. o. R. f. t. M. o. C. V. i. M. (2012). Recommendations for the management of crush victims in mass disasters. *Nephrology dialysis transplantation*, 27(Suppl_1), i1-i67.

Sever, M. S., Vanholder, R., & Lameire, N. (2006). Management of crush-related injuries after disasters. *New England Journal of Medicine*, 354(10), 1052-1063.

Smith, J., & Greaves, I. (2003). Crush injury and crush syndrome: a review. *Journal of Trauma and Acute Care Surgery*, 54(5), S226-S230.

Stellman, J. M. (1998). *Encyclopaedia of occupational health and safety* (Vol. 1). International Labour Organization.

Whitesides, T. E., & Heckman, M. M. (1996). Acute compartment syndrome: update on diagnosis and treatment. *JAAOS-Journal of the American Academy of Orthopaedic Surgeons*, 4(4), 209-218.

Sitokinler ve İnterlökkin-8

Yeliz KAYA KARTAL¹
Tevhide SEL²

Giriş

Sitokinler hem hastalık oluşumunda hem de tedavide rol alan biyomoleküller olarak tanımlanmıştır. İnterlökkin-8 1987’de, lipopolisakkaritle uyarılmış monositler tarafından salgılanan nötrofil granülositleri (nötrofiller) aktive eden ilk kemokinlerden biri olarak keşfedilmiştir. IL-8, kemotaktik aktivitesi hücre tipine spesifik olan benzer sekanslara ve moleküler ağırlıklara sahip bir protein ailesinin bir üyesidir. Kemokin ailesinin CXC üyesine aittir. İnterlökkin-8’in bir diğer adı da CXCL8’dir. Hastalıklarda hem hastalığı ilerletici hem de biyobelirteç olarak kullanılmaktadır. Terapötik hedefleri özellikle kalp ve akciğer hastalıklarında hala araştırılmaktadır.

Sitokinler

Sitokinler, çeşitli vücut bölümlerindeki farklı hücre tiplerinin işlevlerini uyumlu bir bağışıklık yanıtına entegre ettikleri bağışıklık sistemindeki hücreler arası habercilerdir (Gulati & ark., 2016). Sitokin genel bir isimdir; lenfositler tarafından yapılan sitokine lenfokin, monositler tarafından yapılan sitokine monokin, kemotaktik aktiviteleri olan sitokine kemokin ve lökosit tarafından yapılan ve diğer lökositler üzerinde hareket eden sitokine interlökkin denilmiştir (Zhang & ark., 2009). Sitokinlerin hikayesi, ilk kez interferonun keşfedildiği son yüzyıla kadar uzanıyor. Sitokinler, moleküler ağırlığı 30 kDa’dan (<200 amino asit) daha az olan pleiotropik proteinler veya küçük glikoproteinlerdir. Bugüne kadar yaklaşık 200 sitokin tanınmıştır (Gulati & ark., 2016).

Etkili bir immün yanıtı düzenlemek ve koordine etmek için, lenfositler, enflamatuar hücreler ve hematopoetik hücrelerin birbirleriyle iletişim kurabildikleri bir mekanizma gereklidir. Sitokinler bu işlevi yerine getirirler. Başlangıçta immünmodülatör yetenekleri için tanımlanmış olmasına rağmen, hücre farklılaşması ve yönlendirilmiş göç gibi gelişimsel süreçlerde bağışıklık sisteminden ayrı ek roller de belgelenmiştir (Testar, 2018). Yıllar içinde evrimleşmişlerdir ve şimdi interferonlar, interlökkinler, kemokin ailesi, mezenkimal büyüme faktörleri, tümör nekroz faktörü ailesi ve adipokinleri içerir (Gulati & ark., 2016).

Belirli bir sitokinin ana etkisi, bir hedef hücrenin yüzeyi üzerinde ifade edilen reseptörünün yüksek afiniteli bağlanması yoluyla gerçekleşir. Bu aksiyon bir otokrin (aynı hücre üzerinde hareket eder), parakrin (yakındaki hücre üzerinde hareket eder) veya endokrin (uzak hücre üzerinde etki gösterir; sitokin yanıtları için normal bir şekilde değil) şeklinde ortaya çıkabilir. Reseptör etkileşimi, hedef hücrede değiştirilmiş gen ekspresyonuna yol açan hücre içi sinyalleme kademelerini tetikler ve bu da biyolojik bir etkiye yol açar (Testar, 2018).

Sitokinler yapısal olarak yüksek derecede α sarmal yapıya sahiptirler ve moleküller dört α sarmal demeti ile benzer bir polipeptit katını paylaşırlar. Bunların, T yardımcı hücre 1 veya

¹ Araş. Gör. Dr., Ankara Üniversitesi Veteriner Fakültesi

² Prof. Dr., Ankara Üniversitesi Veteriner Fakültesi

T yardımcı hücre 2 tarafından üretildikleri belirlenmiştir. Yakın zamanda Th1 ve Th2 hücrelerinden farklı sitokin profilini gösteren Th hücrelerinin (Th17) ve T düzenleyici hücrelerin (Treg) üçüncü bir alt grubu tanımlanmıştır (Gulati & ark., 2016).

Sitokinlerin aktivasyonu, antijene özgü olmayan bir şekilde bir konağın sisteminde, sağlığa zararlı olabilecek uygunsuz cevaplardan kaçınmak için düzenlenebilir. Sağlıklı bireylerde sitokin hareketi, sadece antijen veya güçlü inflamatuvar uyaranlara, hücre dışı sıvılar ve bölmelerdeki sitokinlerin kısa yarı ömrü ve hem aktif hem de aktive olmamış yüzeydeki kısıtlı reseptör ekspresyon profillerine yanıt olarak geçici üretimleriyle hedef hücrelerin yanı sıra diğer mekanizmalar aracılığıyla da düzenlenir. Tabii ki, patolojik hastalık ile sonuçlanan sitokin düzensizlik örnekleri de vardır (Testar, 2018).

Sitokinler, duyarlı hedef hücrelerin zarları üzerinde bulunan reseptörler aracılığıyla çeşitli biyolojik etkiler uygular. Bu reseptörler hücre dışı bir alana, sitoplazmik bir alana ve tek bir membran yayılma alanına sahiptir. Ekstraselüler alanda korunmuş amino asit dizisi motiflerinin varlığı vardır ve bu motifler dört korunmuş sistein kalıntısını içerir. İki polipeptit zincirinin varlığı da vardır. Bunlardan biri sitokine spesifik α alt-birimi ve diğeri ise bir sinyal transdüksiyonu alt birimidir (Gulati & ark., 2016).

Sitokinlerin reseptörlere bağlanması ile fizyolojik tepkileri arasında hücrel ve humoral immün yanıtın gelişmesi, inflamatuvar yanıtın uyarılması, hematopoezin düzenlenmesi, hücrel proliferasyonun kontrolü ve farklılaşması ve yara iyileşmesinin indüklenmesi gibi olaylar gerçekleşir. Bunun dışında, sitokinler sıklıkla diğer sitokinlerin sentezini indüklerler ve bu da, bu sitokinlerin, onu salgılayan eski sitokinlerin aktivitesini etkilediği bir döngüye neden olur. Kan tablosundaki ve hücre dışı sıvılardaki kısa yarı ömürleri nedeniyle çok kısa bir süre için işlev görürler (Gulati & ark., 2016).

Sitokinlerin Sınıflandırılması

İnterlökin temel olarak lökositleri hedef alan sitokinleri tanımlamak için kullanılan bir terimdir (Roshene & ark., 2017). IL-1 terimi bir monosit ürünü tanımlamak için IL-2 terimi ise bir lenfosit ürünü tanımlamak için kullanılmıştır. Fakat isimlendirme, tek bir moleküle atfedilen çoklu biyolojik özelliklerin daha geniş bir konusunu çözmekde işe yaramamıştır (Hegazi & ark., 2015).

Sitokinler hematopoietik büyüme faktörleri, interferonlar, lenfokinler, monokinler, kemokinler ve diğer sitokinlerdir. İnterlökin terimi başlangıçta araştırmacılar tarafından varsayılan hedefleri başlıca lökosit olan sitokinler için kullanılmıştır (Hegazi & ark., 2015). İnterlökin isimlendirmesi, sitokinlerin çoklu biyolojik özellikleri konusunu ele almak için kullanılmıştır. İnterlökinlerin sayısal olarak isimlendirildiği sırada, aktif moleküllerin birincil amino asit sekansları bilinmemektedir (Dinarelo, 2007). Şimdi yeni sitokin moleküllerinin tanımlanması için kullanılmaktadır ve varsayılan işlevleri ile çok az ilişki içerisinde. Bunların büyük çoğunluğu Th hücreleri tarafından üretilmektedir (Hegazi & ark., 2015).

Proinflamatuvar sitokinler

Proinflamatuvar sitokinler ağırlıklı olarak aktif makrofajlar tarafından üretilirler ve inflamatuvar reaksiyonların düzenlenmesinde yer almaktadırlar (Zhang & ark., 2009). Pro-inflamatuvar sitokinler, fagositlerin bakterisidal kapasitesi için gereklidir, enfeksiyon bölgelerine sitokinlerin akışı artar, dendritik hücre olgunlaşmasını indükler ve sonradan gelen mikropalara karşı spesifik immün tepkisini yönlendirir (Roshene & ark., 2017). Proinflamatuvar sitokinler (IL-1, IL-6 ve TNF- α), obezite ve tip 2 diyabet, arteriyel hipertansiyon ve metabolik

bozuklukların gelişimini önemli ölçüde etkileyebilir. Bu sitokinler enerji dengesini, lipid ve karbonhidrat metabolizmasını düzenler (Popko & ark., 2010).

IL-1 β , IL-6 ve TNF- α gibi bazı pro-inflamatuar sitokinlerin patolojik ağrı sürecine dahil olduğuna dair birçok kanıt vardır (Zhang & ark., 2009). Üç proinflatuar sitokin, IL-1, IL-6 ve TNF- α 'nın doku yıkımında merkezi bir rolü olduğu görülmektedir. Monositler, makrofajlar, dendritik hücreler, epitelyal hücreler, keratinositler ve fibroblastlar içeren çeşitli hücre tipleri tarafından salgılanmaktadır (Roshene & ark., 2017).

Son zamanlarda, IL-1 β 'nin nosiseptif Dorsal Kök Ganglionu nöronlarında eksprese olduğu bulunmuştur. IL-1 β ekspresyonu, periferel sinirde ezilme yaralanmasının ardından ve merkezi sinir sisteminde mikroglia ve astrositlerdeki travmadan sonra artmaktadır. IL-1 β , esas olarak hücrelerden salınan hücre dışı bir proteindir. IL-1, keratinositlerin, fibroblastların ve dokuların endotelial hücrelerinin proliferasyonunu uyarır. Bu nedenle, IL-1, dokuların homeostazında kritik bir bileşendir ve sınırsız üretimi doku hasarına yol açabilir (Roshene & ark., 2017). IL-1 β , intraperitoneal, intraserebroventriküler veya intraplantar enjeksiyonun ardından hiperaljezi oluşturabilir (Zhang & ark., 2009).

IL-6, bakteriyel lipopolisakkarit veya IL-1 β veya TNF- α gibi diğer sitokinler tarafından hücrel aktivasyonu takiben eflatuar dokularda lokal olarak üretilir (Roshene & ark., 2017). IL-6'nın periferik sinir hasarı sonrası nöropatik ağrı davranışının gelişimine katkıda bulunduğuna dair kanıtlar vardır. Örneğin, siyatik sinirin bir bölümünün tekrar tekrar dondurulup çözündürülmesini içeren sempatik olarak bağımsız bir nöropatik ağrı modeli olan siyatik kriyo-manolisizis, omurilikte IL-6 immünoreaktivitesinin artmasına neden olur (Zhang & ark., 2009).

TNF, geniş bir immüno-düzenleme fonksiyonuna sahip olan bir pro-inflamatuar sitokindir (Roshene & ark., 2017) ve aynı zamanda kaşektin olarakta bilinmektedir (Zhang & ark., 2009). IL-6'ya benzer şekilde TNF- α , kanser hücrelerine karşı sitotoksik ve sitostatik etkiler de içeren geniş bir fonksiyon yelpazesi ile karakterize edilen bir sitokindir (Popko & ark., 2010).

TNF, iki hücre yüzeyi reseptörü, TNFR1 ve TNFR2 aracılığıyla, apoptotik yolları, NF κ B inflamasyonun aktivasyonunu düzenlemek ve stresle aktive olan protein kinazları (SAPK'ler) aktive etmek için birkaç farklı sinyal yolu üzerinde hareket eder (Zhang & ark., 2009).

Anti-inflamatuar Sitokinler

Normal fizyolojik koşullar altında, insan bağışıklık sistemi, bir harici sinyal üzerine başlatılan bağışıklık tepkisini koordine etmek için uyumlu olarak hareket eden çoklu yedek yollar ve bağışıklık düzenleyici kontrol elemanlarından oluşur (Sultani & ark., 2012).

Anti-enflamatuar sitokinler temel olarak proinflatuar sitokin cevabını kontrol eden bir dizi immünoregülatör moleküldür (Roshene ve ark., 2017). Sistemik inflammatuar durumlardaki inflamasyon ve patolojik rol konusundaki fizyolojik rolü giderek daha fazla kabul görmektedir. Majör anti-inflamatuar sitokinler arasında literatürde kabul edilenler arasında IL-1 α , IL-4, IL6, IL-10, IL-11, IL-13, TGF- β ve çeşitli çözünür sitokin reseptörleri bulunmaktadır (Sultani & ark., 2012; Zhang & ark., 2009).

IL-4, Th2 lenfosit gelişimini destekler ve lipopolisakkaritler ile indüklenen proinflatuar sitokin sentezinin inhibisyonuna neden olur (Roshene ve ark., 2017). Tüm anti-enflamatuar sitokinler arasında IL-10, aktif makrofajlar tarafından TNF- α , IL-6 ve IL-1 gibi enflamatuar sitokinlerin ekspresyonunu baskılayan güçlü anti-inflamatuar özelliklere sahip bir

sitokindir (Zhang & ark., 2009). IL-4, IL-10 ve IL-13 aynı zamanda osteoartritte rol oynayan önemli anti inflamatuvar sitokinlerdendir (Wojdasiewicz & ark., 2014).

Çok çeşitli sitokin araştırmalarından elde edilen toplu bulgular, enflamatuar yanıtın net etkisinin, pro ve anti inflamatuvar sitokinler arasındaki hassas bir denge tarafından belirlendiğini göstermektedir. Bu dengedeki karışıklıklar, konakçı savunma immün yanıtını kronik inflamasyona veya iyileşmeye doğru yönlendirebilir (Sultani & ark., 2012).

Kemokinler

Kemokinler, bağışıklık hücrelerinin konumunu kontrol eden kemotaktik sitokinlerdir (Griffith & ark., 2014). Kemokinler, bazılarının çeşitli başka fonksiyonlara sahip olmasına rağmen, lökositlerin aktivasyonu ve migrasyonunda esas olarak işlev gören düşük moleküler ağırlıklı salgılanmış proteinler ailesini temsil eder (Zhang & ark., 2009). Kemokinler, insanlarda ve farelerde yaklaşık 50 endojen kemokin ligandından oluşan en büyük sitokin ailesini oluşturur (Griffith & ark., 2014). Kemokinlerin hücrel proliferasyona dahil olduğu ve nükleer faktörler olarak işlev gördüğü varsayılmıştır. Bununla birlikte, tam amino asit dizileri çıkarıldığında, kemokinlerin salgı proteinleri olduğu görülmüştür (Palomino & ark., 2015).

İlk sistein kalıntısına dayanan iki kemokin ailesi vardır: CC kemokinleri olarak adlandırılan aile, beta-kemokinler olarak da bilinir bir de alfa-kemokinler olarak bilinen diğer aile CXC dir. (Palomino & ark., 2015). Bir başka sınıflandırmaya göre ise CXC kemokin ailesi, CC kemokin ailesi, C kemokin ailesi, CX₃C kemokin ailesi ve viral kemokinler olmak üzere 5 grupta incelenmektedir (Juan & ark., 2009).

Alpha kemokinler, yapılarında bulunan ilk 2 sistein rezidüsü tek bir aminoasit tarafından ayrılmış bulunmaktadır (Cysteine-X amino acid-Cysteine) ve CXC kemokin olarak, buna karşılık β-kemokinler, ilk iki sistein rezidüsü birbirileriyle yan yana bulunan kemokinlerdir (Cysteine-Cysteine) ve CC kemokin olarak sınıflanırlar. CXXXC sınıfındaki fractalkine, membran bağımlı glikoprotein yapısında olup ilk iki sistein rezidüsü üç aminoasitle ayrılmış konumda bulunmaktadır (Çağlar & ark., 2004).

Normal bir bağışıklık hücresinde kemokinlerin rolü olarak homeostatik kemokinler olarak adlandırılan çeşitli kemokinler, inflamasyondan ziyade çeşitli lenfoid alt grupların gelişiminde ve homeostazisin sağlanmasında önemli roller oynamaktadır (Juan & ark., 2009).

Kemokinler diğer sitokinlerde olduğu gibi hastalıklarla ilişkisi mevcuttur. Kemokinlerin, enflamatuar hücrelerin infiltrasyonunu ve aktivasyonunu, yaralanmış veya enfekte olmuş dokulara aktararak, bir dizi akut ve kronik enflamatuar duruma katılma ve kontrol etme çabaları gösterilmiştir (Juan & ark., 2009).

Yangıda Sitokinler ve Kemokinler

Enflamasyon, dokunun yaralanmaya tepkisi, akut fazda artmış kan akımı ve vasküler permeabilite ile birlikte sıvı, lökositler ve sitokinler gibi inflamatuvar mediatörlerin birikmesiyle karakterizedir. Subakut / kronik fazda, doku hasarı alanında mevcut olan patojene özgü spesifik humoral ve hücrel immün tepkilerin geliştirilmesi ile karakterize edilir (Feghali & ark., 1997).

Sitokinlerin anormal veya aşırı salınımının patogeneze katkıda bulunduğu bir çok hastalık bildirilmiştir. Örneğin, IL-1 ve IL-6'nın aşırı salınımı, tip I diyabet, romatoid artrit, lupus nefriti, sedef hastalığı ve sistemik skleroz gibi çeşitli kronik inflamatuvar ve otoimmün bozukluklarda gözlenmiştir. TNFα'nın çeşitli sistemik hastalıkların patolojisine doğrudan dahil olduğu ve hastalığın lokalizasyonunu etkilediği iyi bilinmektedir. (Turner & ark., 2014; Whicher & ark., 1990).

Çoğu sitokinler çok işlevlidir. Bunlar, otokrin veya parakrin tarzında lokal veya sistemik olarak etkilerini ortaya çıkaran pleiotropik moleküllerdir. Sitokinler, sinerjik yada antagonistik etkileşimleri içeren ve çeşitli hedef hücreler üzerinde hem negatif hem de pozitif düzenleyici etkiler gösteren geniş ağlarda yer almaktadırlar (Feghali & ark., 1997).

TNF α , hem sistemik hem de lokal cevapları içeren enflamatuvar yanıtın düzenlenmesinde bir anahtar fonksiyona hizmet etmektedir. TNF α eylemleri arasında, doku ödemi destekleyen lipit mediyatörlerinin vasküler endotelial hücre ekspresyonunu ve ayrıca immün hücre infiltrasyonunu uyaran lökosit adezyon moleküllerini tetiklemeyi içermektedir. Örneğin, mikrobiyal enfeksiyona yanıt olarak kemokin ekspresyonunun ve lenfosit infiltrasyonunun erken indüksiyonu, TNF α 'nın etkilerinden kaynaklanmaktadır. Bir dizi büyük çalışmalar, enflamatuvar hastalıklarda anti-TNF α tedavisinin etkinliğini göstermiştir. Önemli olarak, TNF α 'nın sinoviyumundaki inflamasyonda merkezi işlevine dair bilgi, oldukça etkili terapötik oldukları kanıtlanmış olan TNF α blokörlerinin gelişmesine yol açmıştır (Turner & ark., 2014).

Çeşitli sitokinler, akut inflamatuvar reaksiyonlara aracılık etmede anahtar rol oynarlar, bunlar IL-1, TNF- α , IL-6, IL-11, IL-8 ve diğer kemokinler, GCSF ve GM-CSF'dir. Bunlar arasında, IL-1 ve TNF son derece güçlü inflamatuvar moleküllerdir: bunlar, hayvanlarda indüklenen akut inflamasyona bakteriyel lipopolisakkaritin intradermal enjeksiyonu ve septik şokun primer mediyatörlerinden ikisini veren primer sitokinlerdir (Feghali & ark., 1997; Whicher & ark., 1990).

Hem akut hem de kronik enflamatuvar süreçlerde, hücrel adezyon moleküllerinin ve kemoatraksiyonun artmış ekspresyonu yoluyla lökosit alımında çeşitli çözünebilir faktörler yer almaktadır. Bu çözünebilir araçların çoğu yerleşik hücrelerin aktivasyonunu ve yeni alınan inflamatuvar hücreleri düzenlemekte ve bu araçların bazıları enflamatuvar sürecine sistemik tepkilerle sonuçlanmaktadır. Bu yanıtlara aracılık eden çözünebilir faktörler dört ana kategoriye ayrılmaktadır: (1) trombosit aktive edici faktör (PAF) gibi enflamatuvar lipit metabolitleri ve hücrel fosfolipidlerden üretilen arakidonik asidin (prostaglandinler, lökotrienler, lipoksinler) çok sayıdaki türevleri; (2) sayısız pro-enflamatuvar peptid üreten üç aşamalı çözünebilir proteaz / substrat (pıhtılaşma, komplement ve kininler); (3) enflamatuvar süreçteki rolü henüz yeni keşfedilmeye başlanmış olan güçlü endojen bir vazodilatatör olan nitrik oksit; ve (4) büyük ölçüde enflamatuvar cevabı düzenleyen sitokinler olarak bilinen bir hücre-türevi polipeptid grubu. Bunlar, hücrel infiltratın, hücrel aktivasyonun ve inflamasyona karşı sistemik yanıtların yapısının ana belirleyicileridir (Feghali & ark., 1997).

Hastaların yangılı dokularında özgül kemokinler ve bunların reseptörleri de artmıştır. IL-8, çeşitli inflamatuvar romatizmal hastalıkları olan hastalarda sinoviyal sıvıda saptanabilir ve aktif ülseratif kolitli hastalarda IL-8'in mukozal seviyeleri yükselmektedir. Romatoid artritli hastaların eklemlerindeki CCL2, CCL3 ve CCL5 başta olmak üzere yüksek CC kemokin seviyeleri, monositlerin ve T hücrelerinin sinoviyal dokulara katılmasıyla örtüşmektedir (Turner & ark., 2014).

Bağışıklık aracılığıyla inflamasyonu düzenleyen sitokinler Nonspesifik efektör hücrelerinin işlevlerini aktive eden antijenle aktive olmuş CD4+ ve CD8+ T lenfositlerinden türeyen sitokinlerdir (Güner & ark., 1997). Doku yeniden modellemede sitokinlerin rolü büyük bir öneme sahiptir, çünkü enflamatuvar hasardan sonra normal fonksiyonun geri dönüşü doku hasarı oranına bağlıdır, aynı süreç romatoid artrit gibi kronik inflamatuvar hastalıklarda doku tahribatının derecesine bağlıdır (Whicher & ark., 1990).

Sitokinlerin hastalıklarla ilişkisi

Bir konakçı hücre bir virüs ile enfekte olduğunda, virüsün bir kısmı, hücre yüzeyinde, ana histo-uyumluluk kompleksi (MHC) olarak bilinen bir dizi gende kodlanmış özel bir molekül grubu tarafından ifade edilir. T hücreleri, MHC moleküllerine bağlanan antijenik peptitleri tanımak için antijen spesifik reseptörlere (TCR'ler) sahiptir. İnterferon-gamma (IFN- γ) gibi Th hücreleri tarafından üretilen belirli sitokinler, MHC ekspresyonunu ve APC'lerde antijen sunumunu geliştirebilir. Hem Th hem de Tc hücrelerinin çoğalması için IL-2 gibi sitokinler gereklidir. IL-1, IL-2 reseptör ekspresyonunu arttırarak aktivasyonu artırabilir. B hücreleri, IL-1 ve IL-4'ün varlığında APC'ler üzerinde antijen tarafından aktive edilir. Bu, IL-2 gibi sitokin reseptörlerinin ekspresyonuna neden olur. IL-2, IL-4 ve IL-5, tipik olarak, enfeksiyonun savunmasında antikorların üretilmesiyle sonuçlanan antikor oluşturma hücrelerinde (AFC'ler) hücre bölünmesini ve farklılaşmasını yönlendirmektedir (Cheong & ark., 2003).

Sitokinlerin birçok hastalıklarla ilişkilendirildiği artık bilinmektedir. Her sitokinin ayrı ayrı hastalıklarda farklı rolleri olduğu ortaya çıkarılmıştır. Bu hastalıkları otoimmün hastalıklardan kansere kadar çeşitlendirmek mümkündür.

Terapötik hedefler olarak Sitokinler

Sitokinlerin terapötik olarak kullanılabileceği fikri, sitokinlerin kendisi kadar eskidir. IFN'un virüs ile enfekte hücrelerin virüs enfeksiyonuna dirençli hale getirirken virüsle enfekte olmamış hücrelere hiçbir etkisinin olmaması bunların viral enfeksiyonları tedavi etmede de kullanılabileceğini göstermiştir. IFN'lerin ayrıca hücre büyümesini inhibe edebildiğini, immün tepkileri modüle edebildiğini ve hayvanlarda tümör büyümesini inhibe edebildiğinin gösterilmesi, kanser tedavisinde potansiyel kullanımlarının beklentilerini etkilemiş ve IFN genlerinin klonlanmasına ve rekombinant IFN'ların üretilmesine yönelik bir yarış oluşturmuştur (Vilcek, 2006).

Benzer etkiler kanser hastaları için TNF- α için de önerilmiştir. Bununla birlikte, insanda IL-1, IL-2, IL-3, IL-4, IL-6, IL-12 ya da TNF- α gibi sitokinlerin rahatsız edici inflamatuvar tepkisi, bu tedavinin yan etkileri ile sonuçlanmıştır. Kanser tedavisi için onay alan tek sitokin IL-2'dir ancak pro-inflamatuvar etkileri iyi tolere edilmemiştir ve bu nedenle melanom ve renal hücreli karsinom gibi durumlarda etkin kullanılamamıştır (Gulati & ark., 2016).

IL-10, çeşitli anti-enflamatuvar aktivitelere sahip olduğu kadar IFN- γ , IL-1, TNF- α ve IL-6 üretimini de bastırdığı için çeşitli otoimmün hastalıklar için iyi bir terapötik aday olmuştur. Rekombinant insan IL-10'un çeşitli denemeleri, sedef hastalığı, romatoid artrit ve Crohn hastalığında sınırlı etkinlik göstermiştir, ancak sitokin, terapötik kullanım için hiçbir zaman onaylanmamıştır (Gulati & ark., 2016). Merkezi mediatör olarak sitokinlerle psoriasis patofizyolojisi için birleştirici bir model oluşturulmuştur. Bu sitokin ağ psoriasis teorisi, TNF- α da dahil olmak üzere çoklu sitokinlerin patolojik tutulumunu öne sürerken, TNF- α 'nın göreceli önemi ancak daha sonraki deneysel araştırmalarda açıkça görülmüştür (Gulati & ark., 2016; Numerof & ark., 2005).

Dirençli astım hastalarında on iki hafta süreyle bir TNF- α antagonisti olan etanersept ile tedavi, astım kontrolünde ve sistemik inflamasyonda anlamlı iyileşme göstermiştir. Astım tedavisi için IL-4, IL-5, IL-13 gibi sitokinlere karşı antikorlar kullanılmıştır. Bir rekombinant insanda çözünebilir IL-4 reseptörü olan altrakinecept ile tedavi, bronşiyal astım hastalarında endojen olarak üretilen IL-4'ü nötrleştirmiştir. IL-5'e karşı monoklonal antikor ile tedavi, astım hastalarında kan ve balgam eozinofillerinin sayısında, havayolu aşırı duyarlılığında ve geç astmatik yanıtta azalmayı göstermiştir. Çeşitli hayvan ve in-vitro çalışmalarda, anti-IL-13

antikorunun uygulanması bronşiyal astım semptomlarını önlemiş veya tersine çevirmiştir (Gulati & ark., 2016).

TNF- α blokajı şeklinde anti-sitokin tedavisinin ilk büyük başarısı Romatoid Artritte gösterilmiştir, ve art arda, bu tek sitokinin bloke edilmesinin, hastalık aktivitesinin tüm yönlerinde faydalı etkilere sahip olduğu ve daha fazla eklem yıkımını önleyebileceği gösterilmiştir. Yerleşik protokollerle klinik deneylerin yapılmasının kolaylığı nedeniyle, ağır RA'da çoklu sitokin blokaj klinik deneyleri yapılmıştır. IL-1 reseptörü antagonisti (IL-1Ra) şeklindeki IL-1 blokajı RA'da etkili ve onaylanmış olsa da, TNF- α blokajından daha az etkili bir terapötik yaklaşımdır ve bu nedenle klinikte yaygın olarak kullanılmamıştır (Feldmann, 2008).

Sitokinlerin her önemli biyolojik sürece dahil olması ile sitokin antagonist terapisi, klinik uygulamada büyük ilaç etkisi ile hızla büyüyen ve ilerleyen bir alan olmuştur. Sitokinler çeşitli hastalıklarda potansiyel sınırlayıcı moleküller olduğundan, bunlar, ilaç endüstrisi için monoklonal antikorlar ve antikor benzeri reseptör: Fc füzyon proteinleri gibi biyoteknoloji ürünleri için mükemmel hedeflerdir (Gulati & ark., 2016).

İnterlökin-8

İnterlökin-8 1987'de, lipopolisakkaritle uyarılmış monositler tarafından salgılanan nötrofil granülositleri aktive eden ilk kemokinlerden biri olarak keşfedilmiştir. IL-8, kemotaktik aktivitesi hücre tipine spesifik olan benzer sekanslara ve moleküler ağırlıklara sahip bir protein ailesinin bir üyesidir. Bugün amino asit dizisi ve 3D yapısı, reseptörlerinin sekansı, bağlanma özellikleri ve biyolojik aktivitenin profili bilinmektedir. IL-8 ile ilgili, farklı genlerden kaynaklanan birkaç ek sitokin de karakterize edilmiştir. IL-8 ve ilgili sitokinler, fagositler ve enflamatuar uyaranlara maruz kaldıktan sonra çok çeşitli doku hücreleri tarafından salınmaktadır. Nötrofiller için ana doku kaynaklı kemotraktantlardır (Baggiolini & ark., 1992; Baldwin & ark., 1989; Zeilhofer & ark., 2000).

IL-8 ayrıca hücre proliferasyonu, anjiyogenez, göç ve istilada önemli bir rol almakta, böylece meme kanseri de dahil olmak üzere çeşitli kanserlerin metastatik işleminde rol oynamaktadır. Aslında, insan kanser hücrelerinin metastatik potansiyeli, IL-8 ekspresyonu ile yakından ilgilidir. Düşük metastatik tümör hücreleri ile karşılaştırıldığında, yüksek oranda metastatik tümör hücreleri, IL-8 protein salgılanmasına paralel olan daha yüksek bir IL-8 mRNA düzeyi ifade etmektedir (Wang & ark., 2015).

1987 yılında, IL-8'in (CXCL8) karakterizasyonuna kadar kemokin molekülleri çok iyi bilinmez iken ilk kemokin reseptörü olan IL-8 reseptörü 1991 yılında klonlanmıştır. Kemokin ailesine ait olan en önemli üyelerdendir (Çağlar & ark., 2004). IL-8, 99 amino asitlik bir öncü olarak üretilir ve 20 kalıntıdan oluşan bir sinyal dizisinin ayrılmasından sonra salgılanır. Olgun formun N-terminal hücre dışı işlemi çeşitli biyolojik olarak aktif varyantlar verir. Baskın varyant 72 amino asitten oluşur ve 8,383 bir moleküler ağırlığa sahiptir bunların dışında aktif varyantları arasında 77, 70 ve 69 aminoasitten oluşan formları da mevcuttur (Baggiolini & ark., 1992; Baggiolini & ark., 1994).

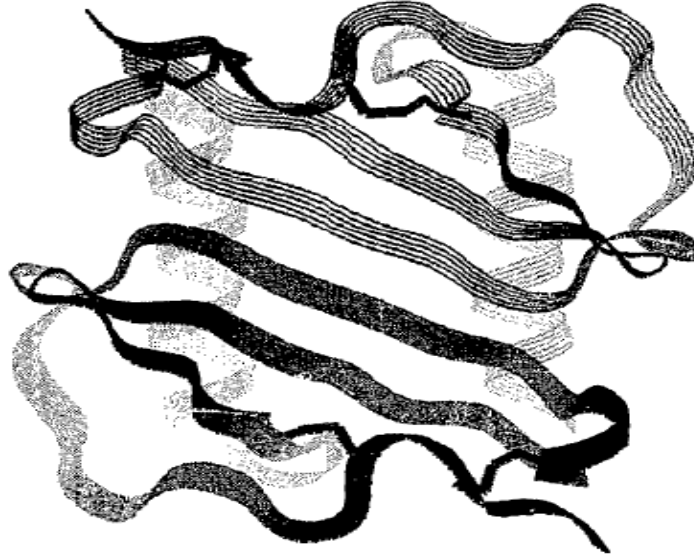
IL-8, kemotaktik aktivitesi hücre tipine spesifik olan benzer sekanslara ve moleküler ağırlıklara sahip bir protein ailesinin bir üyesidir (Baldwin ve ark., 1989). IL-8, monomerik veya dimerik formlarda bulunabilir ve her ikisi de farklı kinetiklerle de olsa nötrofil aktivasyonu için gereklidir. Ayrıca dimerlerin glikozaminoglikanlara (GAG) bağlanması daha etkilidir ve bu nedenle de endotelial hücrelere bağlanmayı kolaylaştırır (Turner & ark., 2014).

IL-8, temel proteindir ve iki onaylanmamış köprüyü oluşturan dört sistein içerir. Plazma peptidazlarına, ısıya, pH aşırılıklarına ve diğer denatüre edici tedavilere dirençlidir, ancak

disülfid bağları koptukça hızla etkisiz hale getirilir Rekombinant IL-8 ve nükleer manyetik rezonans örnekleri - pH 5.2'de ya % 99.996 D_2O ya da % 90 H_2O / % 10 D_2O içinde 1.8 mM protein içermektedir. (Baggiolini & ark., 1992; Clore & ark., 1990).

IL-8 geni için cDNA, lipopolisakaritle uyarılmış insan monositlerinden izole edilen mRNA ile oluşturulmuş bir cDNA kütüphanesinden klonlanmıştır. mRNA, 99 amino asidi kodlar, ancak olgun üründe sadece 72 tanesi belirir (Baldwin & ark., 1990; Furuta & ark., 1989).

IL-8, birinciye üçüncü ve ikinciye dördüncü sisteine bağlayan iki disülfid bağına sahiptir. Bu bağlar sisteinlerin indirgenmesi ve alkilasyonu üzerine hemen kaybolan biyolojik aktivite için gereklidir. Üç boyutlu yapı, disülfid bağları ile üç antiparalel β -dizisinden oluşan ve ardından belirgin bir C-terminal α -sarmalından oluşan bir çekirdek yapıya bağlanan kısa, yapısal olarak düzensiz bir N-terminal dizisi ile karakterize edilir (Baggiolini & ark., 1994).



Şekil 1: Bir dimer olarak IL-8'in 69 amino asit formundaki polipeptid omurgasının şerit gösterimi. N-terminal bölgesi (sağ alt, sol üst) molekülün geri kalanına iki disülfür köprüsü ile bağlanır, bir N-terminal halkası ilk iki sisteinleri takip eder ve diğer monomer ile etkileşime giren merkezi / β zincirine gider. İki ek β dizisinden sonra, yapı bir C-terminal α -helezonu ile sona ermektedir. Monomerler için farklı gölgeleme kullanılmıştır (Baggiolini & ark., 1992)

Kemotaktik aktivitelerin yanı sıra IL-8, lizozomal enzimleri serbest bırakmak, Makrofaj tip 1 ve Kompleman Reseptör tip 1 ekspresyonunu arttırmak ve uyarılmamış endotel hücrelerine yapışmasını sağlamak için nötrofilleri uyarır. Başlangıçta, nötrofillerin, fMet-Leu-Phe (Formilmetionil-lösil-fenilalanin), C5a (Kompleman faktör), trombosit aktive edici faktör (PAF) veya lökotrien B4 (LTB4) ile uyarıldıktan sonra IL-8'e duyarlı kaldığı ve IL-8'in, IL-8 seçici reseptörlerinin varlığını gösteren, yapısal olarak ilgisiz çekicilere karşı hücreleri hassaslaştırmadığı gösterilmiştir. IL-8 gibi CXC kemokinleri ağırlıklı olarak nötrofilleri, RANTES ve eotaksin gibi CC kemokinleri aktif olarak eozinofilleri aktive eder. Çalışmalar, insan nötrofil granülositlerinin, iki sınıf IL-8 reseptörü, CXCR1 (IL-8RA) ve CXCR2 (IL-8RB) taşıdığını göstermiştir (Baggiolini & ark., 1992; Baggiolini & ark., 1994; Petering & ark., 1999).

Interlökin-8 reseptörleri

Nötrofiller uyarıldıktan sonra IL-8'e cevap vermeye devam ettikleri ve IL-8'in hücrelerin bu diğer kemoatraktanlara karşı duyarsızlaştırılmadığı gösterilmiştir. IL-8'in ortalama 64.500 ila 14,000 reseptöre sahip olduğu gösterilmiştir. Radyoaktif işaretli IL-8'in rekabetçi bağlanması sadece etiketlenmemiş IL-8 ile değil, aynı zamanda NAP-2 ve GRO α ile de gösterilmiştir. Biri yüksek afiniteye sahip üç ligand (K_d 0.1-0.3 nM) diğeri IL-8 için aynı afiniteye sahip olan, ancak NAP-2 ve GRO α (K_d 100-130 nM) için daha düşük afiniteye sahip ligand olmak üzere 2 tip reseptör bulunmuştur. Çapraz bağlama deneylerinde IL-8, NAP-2 ve GRO α 'yı bağlayan iki zar proteini bulunmuştur (Baggiolini & ark., 1992).

Bu iki reseptör, CXCR1 ve CXCR2 olarak tanımlanmıştır. CXCR1, CXCL8'e özgüdür; oysa CXCR2, CXCL1, CXCL2, CXCL3, CXCL5, CXCL6 ve CXCL7 ile de etkileşime girer. Reseptörlerin C terminalinin internalizasyonu için gerekli olduğu gösterilmiştir, ancak baskılanmasının farklı kinetiğini açıklamak için yeterli değildir. Aktivasyon üzerine her iki reseptör, fosfoinositid (PI) hidrolizine, hücre içi Ca^{2+} mobilizasyonuna, kemotaksise ve ekzositoza aracılık etmek üzere boğmaca toksinine duyarlı G proteinini birleştirir. CXCR1, fosfolipaz D'yi aktive eder ve iki reseptörün farklı fizyolojik roller oynayabileceğini öne sürerek solunum hızlanmasına aracılık eder. Birçok G proteinine bağlı reseptör gibi, her iki reseptör de fosforile edilir, duyarsızlaştırılır ve CXCL8'e maruz bırakıldığında internalizasyona uğrar (Nasser & ark., 2007).

İnsan beyninin immünohistokimyasal boyamasında, CXCR1'in tespit edilemediği, oysa CXCR2'nin beyin farklı bölgelerinde yüksek seviyelerde ifade edildiği görülmüştür. Fakat bunların dışında 3. bir IL-8 reseptöründe saptanmıştır: DARC. Serebellumdaki endotel hücrelerinin ve purkinje hücrelerinin alt grupları tarafından salgılanır. Sinyal işlevine sahip olmayan bu gizemli reseptörün, normal ve patolojik fizyolojide, bir kemokin klirensi reseptörü olarak, birden fazla rolü olabileceğini düşündürmektedir (Eggstein & ark., 2004; Valerie & ark., 2001).

Yapılan bir çalışmaya göre reseptör CXCR1'den yoksun hepatositlerin normal hepatositlerden daha az eksozom ürettiğini göstermektedir. Buna karşılık, CXCR2'nin ekspresyonu olmayan hepatositler, normal hücrelerden önemli ölçüde daha fazla eksozom üretmektedir. Bu reseptörler tarafından hepatosit eksozom salınımının düzenlenmesinin ligand bağlanması ile ilgisi olmadığı görülmüştür. İki bulgu ile bu durum desteklenir; birincisi, bu reseptör nakavt fareleri, I/R yaralanması olmadığında çok sayıda dolaşımdaki eksozomayı değiştirmiştir ve ikincisi, izole edilmiş hepatositlere kemokin ligandlarının eklenmesinin eksozom salınımı üzerinde hiçbir etkisi olmamıştır (Nojima & ark., 2016).

IL-8 bulunduğu ve salgılandığı yerler

Hücrelerden sitokinlerin ve kemokinlerin salgılanması, vücuttaki yaralanma ve enfeksiyona verilen temel bir cevaptır. Sitokinler vücudun hücre hasara veya istilacı patojenlere verdiği cevabı derinden değiştirir ve çok çeşitli hücre tipleri tarafından salgılanır. Patojenik veya zararlı sinyallere cevap olarak sitokin salgılayan ilk hücreler arasında, güçlü bağışıklık ve fizyolojik tepkileri başlatan epitel ve endotel hücreleri bulunur (Stanley & ark., 2010).

Keratinositler, zengin bir IL-8 kaynağıdır. Keratinositler, doku plazminojen aktivatörü gibi enflamatuar uyaranlara cevap olarak IL-8 ekspresyonunu arttırmıştır. Bununla birlikte, IL-8'in klinik yara iyileşmesinde rolü ve IL-8'in keratinositler üzerindeki doğrudan biyolojik etkisi hakkında çok az bilgi vardır (Jiang & ark., 2012).

IL-8, nötrofillerin yüzeyinde eksprese edilen yedi transmembran veya serpantin reseptör ailesinin üyeleri olan spesifik reseptörlere bağlanarak etkilerini başlatır. Nötrofillerde IL-8 tarafından indüklenen hücresel fonksiyonlar bilinmesine rağmen, bu aktivitelere aracılık eden sinyal iletim yolları tanımlanmaya devam etmektedir. IL-8, nötrofillerde kalsiyumun mobilizasyonunu indükler ve bu, fosfolipaz C- β aktivasyonu ile oluşabilir. IL-8'in, insan nötrofillerinde fosfolipaz D aktivitesini, fosfatidilinositol-3 kinaz (PI3K) aktivitesini ve RhoA'nın GTP yüklemesini uyardığını gösteren kanıtlar da vardır. IL-8'in, insan nötrofillerinde ve nükleotid nötrofil sitoplazmalarında mitojenle aktive olan protein kinazı (MAPK) aktif hale getirdiği gösterilmiştir (Takami & ark., 2002).

IL-8, mononükleer hücreler, endotel hücreleri ve epitel hücreleri dahil olmak üzere çok çeşitli hücre tipleri tarafından üretilir ve idiyopatik pulmoner fibrozis veya akut akciğer hastalığında akciğer dokularında nötrofil infiltrasyonunun önemli bir aracısı olarak gösterilmiştir. Fas (antijen) ligasyonunun, in vitro bronşiyol epitel hücrelerinde apoptoza ek olarak IL-8 sekresyonunu indüklediği bulunmuştur (Hagimoto & ark., 1999).

Hem TNF- α hem de IL-1, endotel hücreleri, makrofajlar, nötrofiller ve epitel hücreleri dahil olmak üzere çeşitli hücrelerden IL-8 üretimini indükleyebilir. IL-8, nötrofiller için başlıca insan kemoatraktandır ve sepsis kaynaklı akut solunum sıkıntısı olan hastalarda, nötrofillerin akciğerlere göçünde önemli bir rol oynadığı görülmüştür (Wong & ark., 2011).

Interlökin-8'in hastalıklarla ilişkisi

Kemokin IL-8, nötrofillerin kan-beyin bariyeri boyunca infiltrasyonunu içeren kemotaktik bir tepkiye neden olan enflamatuvar bir faktördür (McLarnon, 2016). Kan beyin bariyerinden geçişi dışında bir çok hücre ve dokudaki etkinlik ve salınımı sonucu bir çok hastalıklarla ilişkilendirilmektedir. Bu hastalıklar; (1) Romatoid Artrit, (2) Alzheimer ve Parkinson hastalığı, (3) Kanserdeki rolü ve biomarker özelliği, (4) Bakteriyel Enfeksiyonlar, (5) Akciğer rahatsızlıkları, (6) Kalp rahatsızlıkları, (7) Üriner Sistem rahatsızlıkları, (8) Diyabet, (9) Mastitteki rolü, (10) Endometritisteki rolü gibi daha bir çok hastalık sıralanabilir.

Romatoid Artrit

Romatoid artrit, nedeni bilinmeyen, kronik seyirli, sistemik enflamatuvar bir hastalıktır. Bir çok eklemi aynı anda etkilemesi sonucu şekil bozuklukları, iş gücü kaybı ve önemli sakatlıklara neden olur. Ancak romatoid artrit salt eklem hastalığı olarak görmek yanlıştır. Enflamatuvar bir hastalık olması dolayısı ile sistemik belirtiler ve önemli organ tutulumları da zaman zaman ön plana geçebilmektedir (Brennan & ark., 1998; Hamuryurdu, 2007).

Sitokinlerin rolünü belirlemede patojenik bölgeden hastalıklı dokunun incelenmesi hem araştırmayı kolaylaştırmış hem de bu hastalığın patogeneğinde rol oynayan anahtar moleküllerin rolünün belirlenmesini sağlamıştır. TNF- α ve IL-1, IL-6, GM-CSF ve IL-8 dahil olmak üzere birçok başka proenflamatuvar sitokinlerin, kendiliğinden ve beş günlük bir kültür periyodu boyunca kronik olarak üretildiği, ayrıştırılmış RA sinoviyal mononükleer hücre kültürleri kullanılarak oluşturulmuştur. TNF- α 'nın bloke edilmesinin, GM-CSF'nin kendiliğinden üretimini ve proinflamatuvar sitokin IL-6'nın ve kemokin IL-8'in ekspresyonunu da engellediği gösterilmiştir (Brennan & ark., 2008).

Romatoid artritte bilinmeyen bir ajan, antijen sunan hücrelerden kemokinler ve sitokinlerin salınımını uyarak, kandaki immün yetenekli hücrelerde ve sinoviyal sıvıdaki epitel hücrelerinde adezyon moleküllerinin ekspresyonuna neden olur. Bunun sonucunda da inflamatuvar hücreler eklem gider MHC klas II-Antijen-T hücre reseptöründen oluşan üçlü molekül kompleksi aracılığı ile antijen sunan hücreler, T lenfositlerini aktive ederek adezyon

moleküllerinin ekspresse olmasını sağlar, kostimülatör molekülleri düzenler ve sitokin salınmasına neden olur. Proinflamatuvar sitokinler, sinovial fibroblastlar, makrofajlar ve kondrositleri uyarır, buradan salınan matriks metalloproteinazlarıyla da kıkırdak ve kemik hasarı oluşur (Kınıklı & ark., 2001).

Romatoid artrit kronik poliartiküler sinovit, kıkırdak ve kemikte ilerleyici erozyon ile karakterizedir. Fibroblast benzeri sinovistler ve sinoviyal makrofajlar kıkırdak ve kemik hasarının çoğundan sorumludur. Her iki hücre popülasyonu matriks metalloproteinazlar, IL-1, TNF- α ve cathepsin gibi romatoid artrit patogeneğinde önemli rol alan doku yıkımına neden olacak enzimleri üretebilirler (Özsoy & ark., 2006).

Aktive edilmiş makrofajlardan elde edilen TNF- α ve IL-1'in yanı sıra GM-CSF ve IL-8, sinoviyal post-kapiller venüllerdeki endotelial hücreler üzerindeki adhezyon moleküllerinin ekspresyonunu arttırmaktadır. Kandaki nüklear hücreler, bu uyarılmış endotelial hücrelere tutunur ve IL-8 gibi kemokinlerin etkisi altında sinoviyal sıvıya göç eder. IL-8, romatoid artritte rol oynayan önemli bir kemokindir, ancak MIP-1 α ve MCP-1 gibi romatoid artrit hastalarının sinoviyal sıvısında başka bazı kemokinler mevcuttur (Gulati & ark., 2016; Selvam & ark., 2014).

Sitokinler, immün ve inflamatuvar hücrelerin kandan sinoviyal boşluk ve dokuya göçü ile karakterize edilebilecek romatoid sinovitin bir sonraki evresinde yer alır. Romatoid sinoviyumdaki kemokinler esas olarak makrofajlardan ve fibroblastlardan elde edilir. Bu moleküller daha sonra monositleri, T-hücrelerini ve nötrofilleri, diğer sitokinler tarafından indüklendiği romatoid sinoviyuma infiltre eder (Gulati & ark., 2016).

Pannustaki sitokinler IL-1, IL-6, ve TNF- α olup, pannositlerin (fibroblast benzeri sinoviyal hücre) çoğalmasına, kondrosit matriks üretiminin azalmasına ve metalloproteinaz üretiminin artışına neden olur. Saldırganlaşan ve çevre dokulara zarar veren sinoviyal dokuya Pannus denir. Polimorfonükleer hücreleri ortama çeken (chemoattractant) IL-8 veya T-hücre aktivasyonu yapan IL-15 gibi diğer sitokinler, enflamatuvar cevabın oluşmasında etkili olurlar. Romatoid artritte proteinazlar ve inhibitörleri arasındaki denge eklem yıkımına neden olan proteinazlar lehine bozulmuştur (Özsoy & ark., 2006).

.Serum biyokimyasında hastalığın aktif döneminde Karaciğerden köken alan enzimlerden ALP'de (Alkalen fosfataz) belirgin bir artış görülebilmektedir ayrıca düşük albümin, akut faz proteinlerinden özellikle CRP'de yükselme ve sedimentasyon hızında yükselme gözlenebilir (Hamuryurdu, 2007).

Tedavide RA semptomlarından sorumlu enflamatuvar aşamayı destekleyen sitokinleri bloke etmek için monoklonal antikolar ve rekombinant reseptörler kullanılır. TNF inhibitörleri birinci basamak biyolojik terapidir ve bu ajanların en çok araştırılanıdır (Joshi, 2013; Lodhi, 2015; Wassermann & ark., 2005).

Kanser

Kanser, bir grup anormal hücrenin, hücre bölünmesinin normal kurallarını gözardı ederek kontrolsüz olarak büyüdüğü bir hastalık olarak tanımlanabilir. Normal hücreler, hücrenin bölünmesi gerekip gerekmediğini, farklılaştığını veya öleceğini belirleyen sinyallere tabi tutulur. Kanser hücreleri, bu sinyallerden bir ölçüde özerklik geliştirir ve kontrolsüz büyüme ve çoğalma ile sonuçlanır (Hejmadi, 2010).

Enflamasyon ve enfeksiyonlarla kanserin teşvik edilebileceği ve / veya daha da şiddetlenebileceği tespit edilmiştir. Kronik enflamasyon ise neoplastik süreçte katılan tümör oluşumunu destekleyen bir ortam sağlar. Enfeksiyon, bağışıklık, enflamasyon ve kanseri

bağlayan mekanizmalar arasında tümör büyümesini ve ilerlemesini uyaran aktive edilmiş doğal bağışıklık hücreleri tarafından üretilen sitokinler bulunur. Ek olarak, çözünür mediatörler kanser hücreleri tarafından üretilir ve tümör ilerlemesini daha da teşvik eden enflamatuar hücreleri aktive eder. Bununla birlikte, enflamatuar hücreler ayrıca tümör büyümesini sınırlandırabilen sitokinler de üretir (Kabel, 2014).

Tüm kanserlerin %20'ye kadarı, kronik inflamasyonla ilişkili olarak ortaya çıkar ve hepsi olmasa da, katı tümörler inflammatuar infiltratlar içerir. İmmün hücreler, tümörün başlatılması, büyümesi ve ilerlemesi üzerinde geniş bir etkiye sahiptir ve bu etkilerin birçoğuna proinflammatuar sitokinler aracılık eder. Bu sitokinler arasında TNF'nin ve IL-6'nın tümörojenik fonksiyonu iyi bilinmektedir. TNF ve IL-6'nın tümörle ilişkili inflamasyon ve tümörögenезin ana düzenleyicileri olarak rolü, onları kanserde adjuvan tedavi için çekici hedefler haline getirir (Grivennikov & ark., 2011).

Sitokinler, tümör hücrelerine karşı verilen yanıtlar dahil olmak üzere, immün yanıtın aktivasyonunda ve gelişiminde önemli faktörlerdir. Bir T hücresi büyüme faktörü olan IL-2, T ve NK hücrelerini in vivo aktive etmek ve terapötik amaçlar için böyle bir aktivasyonu sürdürmek için büyük ölçüde kullanılmıştır. Hastalara verildiğinde, IL-2'nin, özellikle metastatik melanom ve böbrek kanseri hastalarında klinik tepkilere neden olduğu gösterilmiş olmasına rağmen, etki mekanizması tam olarak açıklanamamıştır. Sitokinler (IL-2, IL-12, GM-CSF) ayrıca antitümör immün yanıtının aktive edilmesine ve korunmasına yardımcı olmak için çeşitli formülasyonların aşılmasının doğal yardımcı maddeleri olarak kullanılır (Parmiani & ark., 2000).

Artık, sitokinlerin, konakçı fizyolojisinde kaşeksiye yol açan birçok değişikliği üretme potansiyeline sahip olduğu ve birçok sitokin için kanserde üretim artışının kanıtı olduğu kabul edilmektedir. Kanser mikroçevresinde üretilen sitokinlerin karışımı, kanser patogenezinde önemli bir role sahiptir. Enfeksiyon, enflamatuar ve bağışıklığa yanıt olarak salınan sitokinler, kanser gelişimini ve ilerlemesini inhibe edebilir. Alternatif olarak, kanser hücreleri büyümeyi teşvik eden, apoptozu hafifleten ve invazyon ve metastazı kolaylaştıran konakçıdan türetilmiş sitokinlere cevap verebilir (Germano & ark., 2008; Moldawer & ark., 1992).

IL-8 ve / veya reseptörleri CXCR1 ve CXCR2'nin salınması, tümör ilerlemesi sırasında sık karşılaşılan bir durumdur. Gelişmekte olan araştırmalar, tümör kaynaklı IL-8 ile sinyalleşmenin, nötrofillerin ve türetilmiş süpresör hücrelerinin, tümör karşıtı bağışıklık tepkilerini hafifletme yeteneğine sahip tümör mikro-ortamına taşınımını teşvik ettiğini göstermektedir. Ayrıca, yakın zamanda yapılan çalışmalar, tümör kitlesi tarafından üretilen IL-8'in, tümör hücrelerinin transdifferentiation işlemi ile tümör hücrelerini indükleyebildiğini göstermiştir. Epitelyal-mezenkimal geçiş, sitotoksik immün hücrelerin öldürülmesi de dahil olmak üzere metastatik yayılımı, gövdeyi ve iç direnci artırabilir (David & ark., 2016).

IL-8 reseptörlerinin kanser hücreleri, endotel hücreleri, nötrofiller ve tümörle ilişkili makrofajlar üzerindeki ifadesi, IL-8'in kanser hücrelerinden salgılanmasının, tümör mikroçevresi üzerinde bir etkisi olabileceğini düşündürmektedir. Birçok sinyal yolunun indüklenmesinin bir sonucu olarak, IL-8 reseptörlerinin endotel hücreleri üzerinde aktivasyonunun, bir anjiyojenik yanıtı teşvik ettiği, vasküler endotel hücrelerinin çoğalmasını, hayatta kalmasını ve göçünü indüklediği bilinmektedir. Ayrıca, intratumoral IL-8 ekspresyonunun, metastazı teşvik etmedeki potansiyeli, tümör mikro çevresine sızan nötrofil alımının önemli bir düzenleyicisi olduğu öne sürülmektedir (Waugh & ark., 2008).

IL-8 ekspresyonu, solid tümörler (beyin, meme, servikal, kolon, mide, akciğer, melanom, mezotelyoma, yumurtalık, prostat, böbrek ve tiroid) ve hematolojik maligniteler dahil olmak üzere birçok kanser tipinde tespit edilmiştir. Ayrıca, yüksek serum IL-8 ekspresyonu ile hastalık

ilerlemesi arasında doğrudan bir bağlantı, meme, kolon, yumurtalık ve prostat kanserlerinin yanı sıra melanomun klinik çalışmalarında bildirilmiştir (David & ark., 2016).

Sitokinler, hastalık prognozu ve tedavi yanıtını izlemek için invazif olmayan teşhis markerleri olarak klinik kullanımdadır. IL-8, çeşitli klinik durumlar için bir marker olarak rutin kullanımdadır. İnvaziv mesane kanserli hastalarda, yüzeysel mesane kanserli bireylere göre % 71 test duyarlılığı ve özgüllüğü ile karşılaştırıldığında daha yüksek İnterlökin 8 (IL-8) seviyeleri mevcuttur. Ek olarak, idrar IL-8 düzeyleri yüzeysel mesane kanseri ile kas invazif mesane kanseri arasında ayırım yapabilir. Bununla birlikte, düşük test duyarlılığı (% 62) idrar IL-8'in mesane kanserinin erken teşhisi için iyi bir belirteç olmadığını, ancak prognozun bir öngörücüsü olabileceğini düşündürmektedir (Shahzad & ark., 2010).

Son yirmi yılda, kanseri yok etmek için bağışıklık sisteminin kullanılması konusundaki artan ilgiye, sitokinleri karakterize etmek ve kanser tedavileri geliştirmek için geniş sinyal ağlarını kullanmak için artan çabalar eşlik etmektedir. Çok sayıda hayvan tümör modeli çalışması, sitokinlerin geniş anti-tümör aktivitesine sahip olduğunu ve bunun kanser tedavisi için bir dizi sitokin bazlı yaklaşıma çevrildiğini göstermiştir (Lee & ark., 2011).

Aktif ve pasif immunoterapi olmak üzere 2 farklı İmmunoterapi türü vardır. Pasif immünoterapi, mevcut anti-tümör yanıtını arttıran monoklonal antikorlar, lenfositler veya sitokinler gibi ajanların uygulanmasıdır. Aktif immünoterapi, aşılama, spesifik olmayan immünomodülasyon veya spesifik antijen reseptörlerini hedef alarak tümör hücrelerine saldırmak için kendi kendine immün sistemi uyarmaya çalışır. Konakçı bağışıklığının hedeflenmesi, kanser tedavisi ve önlenmesi için çekici bir stratejidir, çünkü tümör hücrelerinin içindeki değiştirilmiş moleküller yerine konakçı hücrelerin hedeflenmesi durumunda, tedaviye direnç gelişmesi daha az olasıdır (Meiliana & ark., 2016; Zhang & ark., 2018).

Bugüne kadar, iki sitokin, kanser tedavisi için FDA onayını almıştır: bunlar IL-2 ve IFN- α dır. Bununla birlikte, geniş pleiotropizm ve sitokin sinyalleşmesinin fazlalığı ve birçok sitokinin hem immün aktivasyonunda hem de immün baskılanmasındaki ikili fonksiyonu, aynı zamanda tedaviyi sınırlayıcı toksisitelere neden olmadan anlamlı anti-tümör tepkileri sağlama kabiliyeti için önemli zorluklar doğurmaktadır; IL-2'nin toksisitesi ve düşük yanıt oranları gibi. Anti-tümör yanıtının teşviki ve düzenlenmesinde sitokinlerin oynadığı karmaşık, çok yönlü rollerin anlaşılması, kansere karşı etkili immünoterapötik stratejilerin geliştirilmesi için kritiktir (Lee & ark., 2011).

Konak immünitesi, aktive edilmiş otolog periferik kan mononükleer hücrelerinin kullanımı veya rekombinant aşılama vektörü gibi spesifik immüno-regülatör moleküllerin kullanımı ile hedeflenebilir. Bu tür bir tedavi, aşı sipuleucel-T (Seattle'daki Dendreon Corporation tarafından Provenge olarak pazarlanmaktadır), 2010 yılında ABD'de FDA tarafından çok fazla heyecan uyandıran prostat kanserinde kullanılmak üzere onaylanmıştır (Meiliana & ark., 2016).

Nörodejeneratif hastalıklar

Alzheimer hastalığı

Özellikle korteks ve hipokampusta olmak üzere, geri dönüşümsüz nöron kaybıyla sonuçlanan progresif bir nörolojik hastalıktır. Klinik belirtiler hafızada ileri kayıplar, konuşulan dilin unutulması, karar vermede zorluklar, fiziksel çevreye yönelimde azalmalar şeklinde sıralanabilir. Teşhis nörolojik muayeneye ve diğer demans nedenlerinin dışlanması dayanır; kesin bir tanı sadece otopside yapılabilir. Patolojik işaretler nöronal kayıp, peptit β amiloid içeren hücre dışı yaşlılık plakları ve nörofibriler karışıklıklardır. Senil plaklardaki amiloid, çok

daha büyük bir proteinin, β -amiloid öncü proteininin, bir dizi proteaz, α , β - ve γ -sekretazlarla bölünmesinin bir ürünüdür. Özellikle γ -sekretaz, 42 amino asit uzunluğunda olan ve patojenetik öneme sahip olan belirli bir β -amiloid peptidi - Ab42'nin üretilmesinden sorumlu gibi görünmektedir, çünkü çözünmeyen toksik fibriller oluşturabilir ve Alzheimer hastalığı olan hastaların beyninden izole edilen senil plaklarda birikebilir (Gulati & ark., 2016; Nussbaum & ark., 2003; Rubio-Perez & ark., 2011; Su & ark., 2016).

β -Amiloid, Alzheimer hastalığının karakteristik plaklarının önemli ve belirgin bir bileşenidir ve bunun öncüsü olan β -APP ilk önce bu amiloid birikintilerinin kökenini araştırmak için tanımlanmıştır. Bu yapılar, aktif IL-1 α , mikroglia ve klasik kompleman yolu proteinleri ile yakından ilişkilidir ve bu sistem tarafından nöronal zarlara karşı sitolitik bir saldırıya sebep oldukları düşünülmektedir (Mrak & ark., 1994).

Enflamatuar sürecin başlangıcındaki önemli bir faktör, fonksiyon bozukluğuna ve nöronal ölüme neden olan kısır döngüde birçok reaksiyon üreten IL-1'in aşırı ekspresyonudur. Nöroenflamasyondaki diğer önemli sitokinler, IL-6 TNF- α 'dır. Aksine, IL-1 reseptör antagonisti (IL-1R α), IL-4, IL-10 ve TGF- β gibi diğer sitokinler, hem proinflamatuar sitokin üretimini hem de beyni koruyarak etkilerini baskılayabilir (Rubio-Perez & ark., 2011; Zheng & ark., 2016).

Kültürlenmiş insan mikroglia üzerindeki in vitro çalışmalardan elde edilen kanıtlar, IL-8'in Alzheimer'de pro-enflamatuar reaktivitenin teşvik edilmesinde nispeten önemli bir rol oynayabileceğini göstermektedir. Bir çalışmada, kortikal insan mikroglia'nın β -amiloid tedavisini takiben geniş bir faktör yelpazesinin ekspresyonu üzerine kapsamlı bir mikrodizin analizi yapıldı. Çok sayıda pro-enflamatuar kemokinler ve sitokinler dahil olmak üzere düşük dozda bir peptite (2.5 μ M'de tam boy A β 1-42) mikrogliyal maruziyetinin ardından 100'den fazla gen test edilmiştir. Genel olarak, kemokin ailesi üyeleri, diğer enflamatuar mediatörlere göre indüklenmiş en yüksek gen ekspresyonunu göstermiştir. Bunlardan, IL-8 ekspresyonu analiz edilen genlerde büyük oranda yükselme (uyarılmamış hücrelere kıyasla 10 kat fazla) göstermiştir (Mc Larnon, 2016).

Parkinson hastalığı

Parkinson hastalığına sahip demans, alfa-sinükleinlerin mutasyonu veya polimorfizmi ile ilişkili bir ensefalopati grubuna dahil edilir. Patolojik olarak katlanmış ve toksik olan PARK1 ile ilişkili Polymeropulos tarafından keşfedilen alfa-sinüklein mutasyonları, Lewy Bodies'in ve Lewy nöritinin merkezi bileşenidir. Çoklu sistemik atrofilerde oligodendroglia ve nöronlarda bulunan Papp-Lantos filamentlerini oluştururlar. Parkinson hastalığında genetik bir bileşenin uzun zamandır olası olmadığı düşünüldü, çünkü çoğu hastada sporadik hastalık görülmüştür ve ikizlerin ilk çalışmalarında monozygotik ve dizotik ikizlerde eşit derecede düşük uyumluluk oranları mevcuttur (Nussbaum & ark., 2003; Otero, 2008).

Şu anda, az sayıda çalışma Parkinson hastalığı bulunan beyindeki IL-8 seviyelerini incelemiştir. Bir çalışmada idiopatik Parkinson tanısı alan bireylerde ve kontrollerde kemokinin serum seviyeleri ölçülmüştür. Sonuçlar, IL-8 konsantrasyonlarının hastalıklı beyinde kontrole kıyasla iki katına çıktığını göstermiştir (Mc Larnon, 2016).

TNF- α , santral sinir sistemi enflamatuarı sırasında mikroglia tarafından üretilen bir proinflamatuar sitokindir ve doğrudan otoimmün enflamatuarı sürdürmenin yanı sıra santral sinir sistemi dokusu tahribatını başlatabilir. TNF- α geninde polimorfizm gösteren hastalarda artmış Parkinson hastalığı gelişme riski de gözlenmiştir. IL-8 ve sitokin TNF- α seviyelerinin kontrollere göre Hint Parkinsonlu hastalarından alınan serumda azaldığı bulundu. Genel olarak, PH patofizyolojisinde nöroinflammatizasyonun alaka düzeyine rağmen, hastalığın ilerlemesinde

IL-8 ve diğer kemotaktik faktörlerin rolleri konusunda veriler eksiktir (Gupta & ark., 2016; Mc Larnon, 2016).

Huntington Hastalığı

Bu hastalıkta inflamasyon, mikrogial aktivasyon ve anormal mutant proteine cevap olarak hücrelerin göçü ile karakterize edilir. Pozitron emisyon tomografisinin kullanımı, hastalığın patolojisinde erken bir olay olarak mikrogia aktivasyonunu göstermiştir. Mikrogial aktivasyon ayrıca nöronal hasar ve fonksiyon bozukluğu ile hem zamansal hem de mekansal korelasyon göstermiştir. Önemli olarak, mikrogial aktivasyon ve beyin enflamasyonu, hastalığın ilerlemesindeki ciddiyet ile ilişkilendirilmiştir. Bu hastalığa sahip kişilerin beyinde ve bu sebeple gerçekleşen ölüm sonrası numunelerde artan IL-8 seviyeleri bildirilmiştir. Son yapılan çalışmada, kemokinin striatuma ek olarak korteks ve serebellumda yüksek olduğu bulunmuştur (Mc Larnon, 2016).

İnsan huntington proteininin parçalarını kullanan transgenik bir domuz modeli, huntington hastalığı hayvan modeli olarak kullanılmıştır. Transgenik hayvanlarda artmış kemokin seviyeleri üreten aktive edilmiş mikrogliaya sahip yüksek IL-8 seviyeleri (ve IL-1) bulunmuştur. Serumda IL-8 arttığından kemokinin immünopatoloji için biyobelirteç olarak fayda sağlayabileceği öne sürülmüştür. Halen, IL-8 sinyal yollarının farmakolojik inhibisyonunun etkileri, hayvan modellerinde rapor edilmemiştir (Mc Larnon, 2016).

Diyabet

Diyabet, tek bir hastalık değil, kanda glikoz yükselmesine neden olan heterojen bir hastalık grubudur. Kronik hiperglisemi ve komplikasyon gelişme riski, diyabet kavramını bir arada tutan iki birleştirici özelliktir. İnsülin yokluğu veya periferik insülin duyarsızlığı ile karakterize olan diyabetes mellitus, humoral ve dokusal sonuçları olan, karbonhidrat, protein, lipid metabolizma bozukluklarını da içeren bir multisistem hastalıktır (Hussain, 2014; Rasier & ark., 2011).

Tip 1 diyabet ve Tip 2 diyabet histolojik olarak farklıdır. Bunun dışında genetik olarak farklılık gösterir ayrıca Tip 1 Diyabet insüline bağımlı iken Tip 2 Diyabet insülin bağımsızdır. DM'nin patogenetik mekanizması açıklanmamasına rağmen, potansiyel bir katkıda bulunması açısından inflamatuvar bir mekanizma önerilmiştir. Diyabetin ilerlemesi durumunda farklı bozukluklarda beraberinde oluşabilir. Buna örnek olarak Diabetik Retinopati verilebilir. Diabetik retinopati (DR) Diyabetes mellitus (DM) hastalarında sıkça rastlanan, görme keskinliğinde ani ve ciddi kayıplara yol açan mikrovasküler bir komplikasyondur (Francisko & ark., 2016; Hussain, 2014; Rasier & ark., 2011).

Yapılan bir çalışmada Diabetik Retinopatili hastaların IL-8 ve TNF- α seviyeleri incelenmiştir. Öncelikle çalışmada DR'li DM'li hastalarda serum glukoz ve toplam kolesterol düzeyleri DR'li olmayan DM'li hastalardan daha yüksek bulunmuştur. LDL çapı, IL-6 ve IL-8, post-hoc Scheffe analiziyle ANOVA kullanılarak farklı DR şiddet dereceleri arasında önemli farklılıklar göstermiştir. Yine bir başka çalışmadaki sonuçlara göre vitreustan alınan örnekler incelendikten sonra retinopatili hastalarda diğerlerine göre oranla daha yüksek seviyelerde IL-8 ve TNF- α bulunmuştur. Kan retina bariyerinin bozulması sonucunda vitreusa geçen bazı serum komponentlerinin de fibrovasküler membran oluşumuna katkıda bulunduğu gösterilmiştir (Lee & ark., 2008; Rasier & ark., 2011).

Diyabetteki rolü tartışılacak olursa çoklu etkileri arasında IL-8 ayrıca, lokal ve sistemik enflamasyonu indükleyen ve sırayla yağ dokusu disfonksiyonu ile insülin direnci ile ilişkili durumlar arasında potansiyel bir bağlantıyı temsil eden yağ dokusu içerisindeki makrofajların

infiltrasyonunu da teşvik eder. Birkaç kesitsel çalışma, insülin direncinin ve Tip 2 Diyabet'in daha yüksek dolaşımdaki C reaktif protein, IL-6 ve TNF- α seviyeleri ile ilişkili olduğunu göstermiştir; ayrıca kemokin sistemi, metabolik inflamasyon araştırmasının odağına daha yakın bir zamanda girmiştir ve özellikle IL-8 seviyeleri ilişkili bulunmuştur (Motawa & ark., 2018).

Akciğer Hastalıkları ile ilişkisi

Çocuklarda ve yetişkinlerde klinik tıpta karşılaşılan en yaygın rahatsızlıklardan biridir. Batı dünyasında yetişkin nüfusun yaklaşık %5'ini etkilemektedir ve bildirilen insidansı birçok gelişmiş ülkede dramatik olarak artmaktadır. Astım basit bir şekilde tanımlamak için çok karmaşık ve zor bir terimdir, şu anda üç ana özellik ile karakterize edilen bir grup farklı bozukluk olduğu düşünülmektedir: (1) tekrarlayan hışıltı atakları, nefes darlığı, göğüste sıkışma ve öksürüğe neden olan aralıklı ve tersine hava yolu tıkanıklığı. (2) histamin ve kolinerjik agonistler gibi bronkokonstriktörlere duyarlılığı arttırdığı için tanımlanan bronkospresif yanıt (BHR). (3) hava yolu enflamasyonu (Mahajan & ark., 2006).

Pleiotropik yapıları ve örtüşen özellikleri nedeniyle astımda potansiyel olarak rol oynayan sayısız sitokinlerin sınıflandırılması basit değildir. Bununla birlikte, astımın spesifik anomalileri ve şu anki astımın patogenezi hakkındaki anlayışımız ile ilgili olarak, bunlar aşağıdaki şekilde gruplandırılabilir: (1) Lenfokinler: IL-2, IL-3, IL-4, IL-5, IL-13, IL-15, IL-16, IL-17. (2) Pro-enflamatuar sitokinler: IL-1, TNF, IL-6, IL-11, GM-CSF, SCF. (3) Anti-enflamatuar sitokinler: IL-10, IL1, IFN- α , IL-12, IL-18. (4) Kemotaktik sitokinler (kemokinler): RANTES, MCP-1, MCP-2, MCP-3, MCP-4, MCP-5, MIP-1a, eotaksin, IL-8. (5) Büyüme faktörleri: PDGF, TGF- α , FGF, EGF, IG (Chung & ark., 1999).

Sitokinler IgE, astımın eozinofilik enflamasyonun ve kronik enflamasyonun bir sonucu olan yapısal değişikliklerin üretilmesinde önemlidir (Barnes, 1994). Birçok bilimsel rapor, mast hücreleri, makrofajlar / monositler, eozinofiller, T-yardımcı tip-2 lenfositler (Th2), dendritik hücreler, bazofiller, nötrofiller ve trombositler gibi birçok enflamatuar hücrenin aktivasyonunu içerdiğini göstermektedir (Gulati & ark., 2016; Mahajan & ark., 2006).

Sitokinler Akciğer içinde, akciğer dokusunun onarımından ve homeostaza geri dönüşle sonuçlanan yaralanmalara veya enfeksiyonlara karşı host cevaplarını kontrol edebilirler. Bu cevap bittiğinde ve / veya sitokin üretimi düzensiz hale geldiğinde problemler ortaya çıkabilir. Bu gibi durumlarda, kronik ve tekrarlayan enflamatuar reaksiyonlar ve sitokin üretimi kurulabilir, bu da istenmeyen ve uyumsuz sonuçlarla solunum yolu yeniden şekillenmesine ve fibroze yol açar (Atamas & ark., 2013).

Akut akciğer hasarı, başlangıçta akut sistemik enflamatuar yanıtın mikrovasküler hasara neden olduğu, daha sonra pulmoner vasküler ve epitelyal geçirgenliği artıran, karakteristik olarak protein yönünden zengin ödem sıvısının bir hava sahası akışına neden olduğu karmaşık bir klinik sendromdur. Güçlü bir nötrofil aktivatörü olan İnterlökin 8, anti-IL-8 otoantikoru: IL-8 kompleksleri ve bu komplekslerin Fc γ RII α reseptörleri ile etkileşimi ile akut akciğer hasarının gelişmesine yol açan önemli bir rol oynar. Bu kompleksler ayrıca akut solunum sıkıntısı olan hastalarda akciğer endotel hücreleri ile etkileşime girebilir (Allen & ark., 2014).

Normal olarak CXCL8 ekspresyonu, histon deasetilasyonu, promotere oktamer-1 bağlanması ve nükleer faktör-B bastırma faktörünün inhibe edici etkisi nedeniyle baskılanır. Bununla birlikte, uygun bir uyarıcıya cevap olarak, insan CXCL8 geni, nükleer faktör-B, aktifleştirici protein, CAAT / arttırıcı bağlayıcı protein, C / EBP homolog proteini ve cAMP tepkisi transkripsiyon faktörleri tarafından düzenlenen uyarılabilir promotörü nedeniyle transkripsiyona uğrar. CXCL8, mRNA daha sonra p38 mitojenle aktifleştirilen protein kinazın aktivitesi ile stabilize edilir. Kistik fibroz akciğer hastalığı, bir nötrofil domine hava yolu

enflamatuar yanıtı ile karakterizedir. Çok sayıda nötrofile katkıda bulunan önemli bir faktör, KF akciğerinde bulunan normal IL-8 seviyelerinden daha yüksektir. Enfeksiyon ve enflamasyon, KF hava yolu hücrelerinde intrinsik değişiklikler ile birlikte, anormal derecede yüksek intrapulmoner IL-8 seviyelerinden sorumludur. Anormal derecede yüksek CXCL8 ekspresyonunu inhibe etme stratejileri, KF akciğer hastalığı için terapötik potansiyeli taşır (Jundi & ark., 2015).

Nötrofillerin KOAH patogenezindeki rolü hala tam olarak netleşmemiş olsa da, KOAH'lı hastaların hava yollarındaki nötrofil birikiminin, bu hücrelerde kemotaktik etki gösteren sitokinlerin salınımının artması nedeniyle ortaya çıkması muhtemeldir. Bu enflamatuar hücre prevalansı paternine, epitelde hücre içi adezyon molekülü-1, makrofaj enflamatuar protein-1 α ve IL-8 seviyeleri ile epitelde endotelial adezyon molekülü-1 artmış düzeylerde eşlik eder - orta derecede hastalığı olan hastalardan alınan bronşiyal biyopsi örneklerinde fosfo sinyal transdüseri ve transkripsiyon-4, IFN- γ ve nükleer NF κ B'nin aktivatörü eşlik eder. Total enflamatuar hücre infiltrasyonunun, KOAH'nın en hafif formlarına sahip olanlara kıyasla şiddetli hastalığı olan hastaların hava yollarında artan fibrotik modifikasyonlarla ilişkili olarak azaldığı rapor edilmiştir. Balgam örneklerinin analizi, hafif-orta şiddette KOAH'lı hastalarda, IL-8, LTB4 ve MCP-1 düzeylerinin arttığını göstermiştir, bu da nötrofillerin ve mononükleer hücrelerin bronş duvarından lümene geçişini göstermektedir (Di Stefano & ark., 2004).

Kalp Hastalıkları ile ilişkisi

Aterosklerozun enflamatuar temeli kurulduğundan beri, birkaç pro- veya anti-inflamatuar ajan lezyon oluşumunun biyokimyasal yollarının potansiyel araçları olarak incelenmiştir. IL-8'in keşfedildiği 1987 yılından beri lökosit aktivasyonundaki rolü ile ilgili bilgiler, özellikle kardiyovasküler hastalık alanında hızla ilerlemiştir. İlk önce insan arter aterosklerotik duvarında, bağ dokusu matriksinde hücrel ve hücre dışı birikim olarak yüksek düzeyde IL-8 bildirilmiştir. Enzim-bağılı immünosorbent deneyi ile IL-8'in kantitatif tayini, IL-8 seviyelerinin, normal intima'ya kıyasla fibröz plaklarda anlamlı şekilde arttığını ortaya koymuştur. Bilimsel literatürde, IL-8'in, vasküler duvarın enflamatuar mikro ortamının oluşumunda ve korunmasında yer almasının şüphesiz ötesinde yeterli kanıt vardır. IL-8'in terapötik potansiyeli ile ilgili olarak, sadece sınırlı veri mevcuttur. Herhangi bir immün modüle edici terapötik yaklaşımda olduğu gibi, göz önünde bulundurulması gereken birkaç dezavantaj vardır. Her şeyden önce, ateroskleroz kronik bir durumdur; bu nedenle uzun süreli terapi uygulanmalıdır. Bu, spesifik olmayan bir kemotaktik yolağı bloke eden potansiyel bir terapötik ajan için tolerans ve güvenlik sorunlarını artırır. İkincisi, IL-8, immün tepkinin birkaç yönünün önemli bir aracıdır. Bu nedenle, IL-8 sinyal yollarının tamamen engellenmesi istenmeyebilir (Apostolakis & ark., 2009).

HIV Enfeksiyonu

İnsan Bağışıklık Yetmezliği Virüsü (HIV), bağışıklık sistemini hedefler ve vücudun sürveyans sistemini savunmalara karşı zayıflatır, bu da HIV ile enfekte olmuş kişilerin normalde sağlıklı bir bireyin bağışıklık sistemi tarafından temizlenen çok çeşitli enfeksiyonlara karşı daha duyarlı olmalarını sağlar. HIV enfeksiyonunun patogenezinin neden olan moleküler mekanizmalar hala tam olarak anlaşılmamıştır ve muhtemelen çoklu faktörlerin bir bileşimidir (Mugwe & ark., 2016; Le Saout & ark., 2012).

Farklı hücre popülasyonları arasındaki iletişimi destekleyen, T ve B lenfositleri üzerinde etki yaptıklarında adaptif immün yanıtta rol oynarlar. Sitokinler, HIV enfeksiyonunun erken patogenezinde ve immünolojik düzensizliğin ve immün yetmezliğin bir bileşeni olarak ve virüs replikasyonunu kontrol eden belirleyiciler olarak hastalık progresyonunda rol oynar ve

aşağıdaki üç fonksiyonel grupta sınıflandırılabilir: HIV indüktif sitokinler; HIV baskılayıcı sitokinler; ve hem aktive edici hem de inhibe edici kapasiteleri olan sitokinler (Ekene, 2008).

HIV enfeksiyonu, sitokin profilinin hem in vitro hem de in vivo olarak düzenlenmesine neden olur. Bağışıklık sisteminin homeostazını kontrol etmede sitokinler tarafından önemli bir rol oynar. HIV enfeksiyonu zamanında IL-2 ve IFN- γ gibi Th1 sitokinlerinin salgılanması azalırken, Th2 sitokinleri IL-4, IL-10 ve IL-1, IL-6, IL-8 ve TNF- α gibi sitokinlerin üretimi artmıştır. IL-1 ve IL-2, AIDS'in bağışıklık eksikliğiyle mücadele etmek için doğal immünoestimulanlar olarak potansiyel göstermiştir. Klinik ve deneysel çalışmalar, sitokinlerin bağışıklık sistemini baskılayan kanser ve AIDS'in bağışıklık bastırılmasını nötralize etmede yardımcı olabileceği hipotezini desteklemiştir (Gulati & ark., 2016).

Sonuç

Sitokinler, çoğunlukla immün sistem hücreleri olmak üzere bir çok hücre tarafından salgılanan ve hücrelerin özelliklerini veya fonksiyonlarını etkileyen küçük proteinler veya glikoproteinlerdir. İmmün yanıtın her aşamasında, hormon benzeri bir etki ile hücrelerarası iletişimi sağlarlar. Diğer bir deyişle, hücreler arası iletişimi sağlayan sinyal molekülleridir. Sitokinler, hücre gelişmesi, çoğalması, aktivasyonu, yangı, bağışıklık, doku tamiri ve morfogenezis gibi önemli faaliyetleri düzenlerler.

Interlökin-8 kemokin grubu sitokinlerin alfa ailesinde yer alır. Tüm immün sistem hücreleri ve diğer bir çok hücre tipi tarafından üretilir. Nötrofiller, bazofiller ve bazı T hücre tipleri için kemotaktik özelliğe sahiptir. Ayrıca, nötrofilleri aktive eder, degranülasyon ve respiratorik yıkım mekanizmasını güçlendirirler.

Hem sitokinlerin hem de içinde yer alan Interlökin-8'in hastalıklardaki seviyelerine bakılacak olursa, muhakkak her sitokin her hastalıkta rol almaktadır. Interlökin-8 ise nötrofil aktive edici ve enflamatuar katkısı sayesinde bir çok hastalıkta belli oranlarda saptanmıştır. Bu hastalıkların oluşumunda en başta meydana gelen bir enflamasyon vardır ve bu sayede ortama yüksek oranda sitokin salınımı olur. Bu sitokin salınımı kimi zaman hastalığın prognozunda olumsuz etkiye sahip olabileceği gibi kimi zaman terapötik olarak kullanılmıştır. Özellikle Akciğer ve kalp hastalıklarında terapötik olarak kullanımı hala araştırılmaktadır.

KAYNAKÇA

- Allen, T. C., & Kurdowska, A. (2014). Interleukin 8 and acute lung injury. *Archives of Pathology and Laboratory Medicine*, 138(2), 266–269.
- Apostolakis, S., Vogiatzi, K., Amanatidou, V., & Spandidos, D. A. (2009). Interleukin 8 and cardiovascular disease. *Cardiovascular Research*, 84(3), 353–360.
- Atamas, S. P., Chapoval, S. P., & Keegan, A. D. (2013). Cytokines in chronic respiratory diseases. *F1000 Biology Reports*, 5(May 2014). <https://doi.org/10.3410/B5-3>
- Baggiolini, M., & Clark-Lewis, I. (1992). Interleukin-8, a chemotactic and inflammatory cytokine. *FEBS letters*, 307(1), 97–101. [https://doi.org/10.1016/0014-5793\(92\)80909-z](https://doi.org/10.1016/0014-5793(92)80909-z).
- Baggiolini, M., Moser, B., Clark-Lewis, I., (1994). Interleukin-8 and related Chemotactic Cytokines, 36th Annual Aspen Lung Conf., EPA-600/2-79-103.
- Baldwin, E. T., Weber, I. T., St. Charles, R., Xuan, J.-C., Appella, E., Yamada, M., Matsushima, K., Brian f. P. Edwards, Clore, G. M., Gronenborn, A. M., & Wlodawer, A. (1991). Crystal Structure of Interleukin 8: Symbiosis of NMR and Crystallography. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 88(2), 502–506. <http://www.jstor.org/stable/2355898>
- Barnes P. J., (1994). Cytokines as mediators of chronic asthma, *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 150; 542-549.
- Berkamp, S., Park, S. H., De Angelis, A. A., Marassi, F. M., & Opella, S. J. (2017). Structure of monomeric Interleukin-8 and its interactions with the N-terminal Binding Site-I of CXCR1 by solution NMR spectroscopy. *Journal of Biomolecular NMR*, 69(3), 111–121.
- Brennan F. M., Maini R. N., Feldmann M., (1998). Role of pro-inflammatory cytokines in rheumatoid arthritis, *Springer Semin Immunopathol* 20: 133-147.
- Brennan F. M., McInnes I. B., (2008). Evidence that cytokines play a role in rheumatoid arthritis, *J Clin Invest.*; 118(11): 3537-3545
- Cells, I. M., Inflammation, W. E., Asfaha, S., Dubeykovskiy, A. N., Tomita, H., Yang, X., ... Wang, T. C. (2013). Mice That Express Human Interleukin-8 Have Increased Mobilization of Immature Myeloid Cells, Which Exacerbates Inflammation and Accelerates Colon Carcinogenesis. *YGASt*, 144(1), 155–166.
- Chung, K. F., & Barnes, P. J. (1999). Occasional review Cytokines in asthma, (1), 825–857.
- Clore, G. M., Gronenborn, A. M., Appella, E., Yamada, M., & Matsushima, K. (1990). Three-Dimensional Structure of Interleukin 8 in Solution. *Biochemistry*, 29(7), 1689–1696.
- Clark-lewis, I., Dewaldn, B., Loetscheff, M., & Mosefl, B. (1994). Structural Requirements for Interleukin-8 Function Identified by Design of Analogs and CXC Chemokine Hybrids, *J of Biol Chem*, 269(23), 16075–16081.
- Çağlar, M., Kansu, E., (2004) Kemokinler, Kemokin reseptörleri ve inflamasyon, *ANKEM derg.*, 18 (Ek 2); 164-168.
- David, J. M., Dominguez, C., Hamilton, D. H., & Palena, C. (2016). Immune Resistance.
- Di Stefano, A., Capelli, A., & Donner, C. F. (2004). Role of interleukin-8 in the pathogenesis and treatment of COPD. *Chest*, 126(3), 676–678.
- Dinarello, C. A. (2007). Historical insights into cytokines, 34–45.

- Doctor, A., & Dodel, R. (2004). Dementia in Parkinson's disease, (November), 1–5.
- Ehrenstein, M. R., Evans, J. G., Singh, A., Moore, S., Warnes, G., Isenberg, D. A., & Mauri, C. (2004). Compromised Function of Regulatory T Cells in Rheumatoid Arthritis and Reversal by Anti-TNF α Therapy. *The Journal of Experimental Medicine*, 200(3), 277–285.
- Feghali, C. A., Ph, D., & Wright, T. M. (1997). Citocinas En Inflamacion Aguda Y Cronica.
- Feldmann, M. (2008). Review series introduction Many cytokines are very useful therapeutic targets in disease. *Journal of Clinical Investigation*, 118(11), 3533–3536.
- Francisco, C. O., Catai, A. M., Moura-Tonello, S. C. G., Arruda, L. C. M., Lopes, S. L. B., Benze, B. G., ... Leal, A. M. O. (2016). Cytokine profile and lymphocyte subsets in type 2 diabetes. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*, 49(4), 2–6.
- Furuta, R., Yamagishi, J., Kotani, H., Sakamoto, F., Fukui, T., Matsui, Y., Sohmura, Y., Yamada, M., Yoshimura, T., Larsen, C. G., Opbenheim, J. j., and Matsushima, K. (1989) Production and Characterization of Recombinant Human Neutrophil Chemotactic Factor, *J. Biochem. (Tokyo)* 106; 436-441.
- Gessler, P., Pfenninger, J., Pfammatter, J. P., Carrel, T., Baenziger, O., & Dahinden, C. (2003). Plasma levels of interleukin-8 and expression of interleukin-8 receptors on circulating neutrophils and monocytes after cardiopulmonary bypass in children. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*, 126(3), 718–725. [https://doi.org/10.1016/s0022-5223\(03\)00685-8](https://doi.org/10.1016/s0022-5223(03)00685-8)
- Giovanni Germano, et al. (2008). Cytokines as a key component of cancer-related inflammation, *Cytokine* 43; 374–379.
- Griffin, S., Sheng, J., & Mrak, R. (1995). Progress in Pathology Glial Cytokines in Alzheimer ' s Disease : Review and Pathogenic Implications. *Human Pathology*, 26(8), 816–823.
- Griffith, J. W., Sokol, C. L., & Luster, A. D. (2014). Chemokines and Chemokine Receptors: Positioning Cells for Host Defense and Immunity. *Annual Review of Immunology*, 32(1), 659–702.
- Grivennikov SI, Karin M, (2011). Inflammatory cytokines in cancer: tumour necrosis factor and interleukin 6 take the stage, *Annals of the Rheumatic Diseases* ;70: i104-i108.
- Gulati, K., Guhathakurta, S., Joshi, J., Rai, N., Ray, A., (2016). Cytokines and their Role in Health and Disease : A Brief Overview, *Immunol*, 4(2), 1–9.
- Gupta, V., Garg, R. K., & Khattri, S. (2016). Levels of IL-8 and TNF- α decrease in Parkinson's disease. *Neurological Research*, 38(2), 98–102.
- Güner İ, Özmen D (1997). Sitokinler. *Türkiye Klinikleri*, 17, 65–74.
- Hagimoto, N., Kuwano, K., Kawasaki, M., Yoshimi, M., Kaneko, Y., Kunitake, R., ... Hara, N. (1999). Induction of interleukin-8 secretion and apoptosis in bronchiolar epithelial cells by Fas ligation. *American Journal of Respiratory Cell and Molecular Biology*, 21(3), 436–445.
- Hamuryudan, V. (2007). Romatoid Artrit. Chrome extension://efaidnbmnnnibpcajpcgclclefindmkaj/https://gunceltipdernegi.org/pdf/7/vedat-hamuryudan.pdf

Hang L, Frendéus B, Godaly G, Svanborg C. (2000). Interleukin-8 receptor knockout mice have subepithelial neutrophil entrapment and renal scarring following acute pyelonephritis. *J Infect Dis.* 182(6):1738-48.

Harada, a, Sekido, N., Akahoshi, T., Wada, T., Mukaida, N., & Matsushima, K. (1994). Essential involvement of interleukin-8 (IL-8) in acute inflammation. *Journal of Leukocyte Biology*, 56(November), 559–564. ment of interleukin-8 (IL-8) in . *Journal of Leukocyte Biology*, 56(November), 559–564.

Hegazi A. G and Abdel-Rahman. E. H. - Austin Publishing Group www.austinpublishinggroup.com/ebooks , 1-38. (2015) Cytokines: Innovative Immunology.

Hejmadi, M. (2010). Introduction to cancer biology, 2nd Ed., <http://csbl.bmb.uga.edu/mirrors/JLU/DragonStar2017/download/introduction-to-cancer-biology.pdf>

Hirao, Y., Kanda, T., Aso, Y., Mitsuhashi, M., Kobayashi, I., & Anesthetic, F. (2000). Interleukin-8 — An Early Marker for Bacterial Infection, *Laboratory Med*, 31(1): 1–6.

Huang, J., Yao, J. L., Zhang, L., Bourne, P. A., Quinn, A. M., di Sant'Agnese, P. A., & Reeder, J. E. (2005). Differential expression of interleukin-8 and its receptors in the neuroendocrine and non-neuroendocrine compartments of prostate cancer. *The American journal of pathology*, 166(6), 1807–1815. [https://doi.org/10.1016/S0002-9440\(10\)62490-X](https://doi.org/10.1016/S0002-9440(10)62490-X)

Hussain, M.J. (1996). Role of cytokines in the pathogenesis of type 1 diabetes.

Jiang, W. G., Sanders, A. J., Ruge, F., & Harding, K. G. (2012). Influence of interleukin-8 (IL-8) and IL-8 receptors on the migration of human keratinocytes, the role of $\text{plc-}\gamma$ and potential clinical implications. *Experimental and Therapeutic Medicine*, 3(2), 231–236.

Joshi, V. R., (2013) What are the Drugs Used for the Treatment of Rheumatoid Arthritis ? 23(9), 2013.

Juan, M., Colobran, R., (2009). Chemokines and chemokine receptors. *Clinical Immunology: Principles and Practice: Fourth Edition*, 136–148.

Jundi, K., & Greene, C. M. (2015). Transcription of Interleukin-8: How Altered Regulation Can Affect Cystic Fibrosis Lung Disease, *Biomolecules*, 5(3): 1386–1398.

Kabel, A. M. (2014). Relationship between cancer and Cytokines. *Journal of Cancer Research and Treatment*, 2(2), 41–43.

Kımkılı, G., Türkçapar, N. (2001). Romatoid Artritin Biyolojik Ajanlarla Tedavisi, *Türkiye Klinikleri J Immunol Rheumatol*; 1(1):40-7.

Kosek, E., Altawil, R., Kadetoff, D., Finn, A., Westman, M., Le, E., ... Lampa, J. (2015). Evidence of different mediators of central inflammation in dysfunctional and inflammatory pain — Interleukin-8 in fibromyalgia and interleukin-1 β in rheumatoid arthritis. *Journal of Neuroimmunology*, 280, 49–55.

Çağlar, M. & Kansu, E. (2004). Kemoknler, Kemokin Reseptörleri ve inflamasyon. *ANKEM Derg*, 18(2): 164-168.

Lee, J. H., Lee, W., Oh, H. K., Kim, J. H., Oh, W. K., Kyung, H. K., & Lim, J. B. (2008). Cytokine profile of peripheral blood in type 2 diabetes mellitus patients with diabetic retinopathy. *Annals of Clinical and Laboratory Science*, 38(4), 361–367.

- Lee, S., & Margolin, K. (2011). Cytokines in cancer immunotherapy. *Cancers*, 3(4), 3856–3893.
- Le Saout, C., Lane, H. C., Catalfamo, M. (2012). The role of cytokines in the pathogenesis and treatment of HIV infection. *Cytokine and Growth Factor Reviews*, 23(4–5), 207–214.
- Lodhi, S. (2015). Current treatment strategies for rheumatoid arthritis. *Mayo Clinic Proceedings*, 75(1), 69–74.
- Mahajan, S., & Mehta, A. A. (2006). Role of cytokines in pathophysiology of asthma. *Iranian Journal of Pharmacology and Therapeutics*, 5(1), 1–14.
- McLarnon, J. G. (2016). Chemokine Interleukin-8 (IL-8) in Alzheimer's and Other Neurodegenerative Diseases. *Journal of Alzheimer's Disease & Parkinsonism*, 6(5): 273.
- Meiliana, A., Dewi, N. M., & Wijaya, A. (2016). Cancer Immunotherapy: A Review. *The Indonesian Biomedical Journal*, 8(1), 1.
- Van Meir, E., Ceska, M., Effenberger, F., Walz, A., Grouzmann, E., Desbaillets, I., Frei, K., Fontana, A., & de Tribolet, N. (1992). Interleukin-8 is produced in neoplastic and infectious diseases of the human central nervous system. *Cancer research*, 52(16), 4297–4305.
- Miyajima, A., Kitamura, T., Harada, N., Yokota, T., & Arai, K. (1992). Cytokine Receptors and Signal Transduction. *Annual Review of Immunology*, 10(1), 295–331.
- Moldawer, L. L., Rogy, M. A., & Lowry, S. F. (1992). The role of cytokines in cancer cachexia. *JPEN. Journal of parenteral and enteral nutrition*, 16(6), 43S–49S. <https://doi.org/10.1177/014860719201600602>
- Moreau, E., & Meurens, F. (2017). Interleukins and large domestic animals, a bibliometric analysis. *Heliyon*, 3(6), e00321. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2017.e00321>
- Mossallam, A. A. A., & Osman, N. M. (2015). Characterization of buffalo interleukin 8 (IL-8) and its expression in endometritis. *Journal of Genetic Engineering and Biotechnology*, 13(1), 71–77.
- Motawa, I. A., Abd, M., Monem, E., Mohammed, M., & Metwally, M. (2018). Assessment of Interleukin (8) in Type 2 Diabetes Mellitus, *The Egyptian J of Hospital Med*, 72(4), 4403–4406.
- Moudgil, K. D., & Choubey, D. (2011). Cytokines in Autoimmunity: Role in Induction, Regulation, and Treatment. *Journal of Interferon & Cytokine Research*, 31(10), 695–703.
- Mugwe, J. N., Gicheru, M. M., & Mwatha, J. (2016). Plasma cytokine profiles as predictive biomarkers of HIV and AIDS progression among HIV patients attending Nakuru Provincial General Hospital, Kenya. *American Journal of Medical and Biological Research*, 4(2), 20–25.
- Mukaida N. (2003). Pathophysiological roles of interleukin-8/CXCL8 in pulmonary diseases. *American journal of physiology. Lung cellular and molecular physiology*, 284(4), L566–L577. <https://doi.org/10.1152/ajplung.00233.2002>
- Nasser, M. W., Raghuwanshi, S. K., Malloy, K. M., Gangavarapu, P., Shim, J. Y., Rajarathnam, K., & Richardson, R. M. (2007). CXCR1 and CXCR2 activation and regulation: Role of aspartate 199 of the second extracellular loop of CXCR2 in CXCL8-mediated rapid receptor internalization. *Journal of Biological Chemistry*, 282(9), 6906–6915.

Nojima H, Konishi T, Freeman CM, Schuster RM, Japtok L, Kleuser B, et al. (2016) Chemokine Receptors, CXCR1 and CXCR2, Differentially Regulate Exosome Release in Hepatocytes. *PLoS ONE* 11(8): e0161443. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0161443>

Numerof, R. P., Dinarello, C. A., & Asadullah, K. (2005). Cytokines as potential therapeutic targets for inflammatory skin diseases. *European Cytokine Network*, 16(2), 101–103.

O’Sullivan, L. A., Liongue, C., Lewis, R. S., Stephenson, S. E. M., & Ward, A. C. (2007). Cytokine receptor signaling through the Jak-Stat-Socs pathway in disease. *Molecular Immunology*, 44(10), 2497–2506.

Otero, J. L. (2008). Dementia with Parkinson’s disease: Clinical diagnosis, neuropsychological aspects and treatment. *Dementia & Neuropsychologia*, 2(4), 261–266.

Özsoy MH, Altinel L, Başarır K & et al. Romatoid Artritte Eklem Hastalığının Patogenezi. *TOTBİD Dergisi*, 2006; 5(3-4): 101-10.

Palomino, D. C. T., & Marti, L. C. (2015). Chemokines and immunity. *Einstein (São Paulo)*, 13(3), 469–473.

Panneerselvam, T. (2015). Treatment of Rheumatoid Arthritis - A Review, Lambert Academic Publishing. ISBN: 978-3-659-19025-4.

Parmiani G., Rivoltini L., Andreola G., Carrabba M., (2000). Cytokines in cancer therapy, *Immunol. Letters*; 74(1): 41-44.

Paul, A. M., Victor, D. J., Samuel, P., & Prakash, G. (2015). Role of Interleukin-8 in Periodontal Disease, *J of Clin Dental Sci*, 3(2): 32-38.

Petering, H., Götze, O., Kimmig, D., Smolarski, R., Kapp, A., Elsner, J., (1999). The Biologic Role of Interleukin-8: Functional Analysis and Expression of CXCR1 and CXCR2 on Human Eosinophils, *Blood*, 93(2), 694–702.

Pixley, F. J., & Stanley, E. R. (2010). Cytokines and cytokine receptors regulating cell survival, proliferation, and differentiation in hematopoiesis. *Handbook of Cell Signaling*, 2nd Ed, 3(December 2015), 2733–2742.

Popko, K., Gorska, E., Stelmazczyk-Emmel, A., Plywaczewski, R., Stoklosa, A., Gorecka, D., Pyrzak, B., & Demkow, U. (2010). Proinflammatory cytokines Il-6 and TNF- α and the development of inflammation in obese subjects. *European journal of medical research*, 15(2): 120–122. <https://doi.org/10.1186/2047-783x-15-s2-120>

Rascher-Eggstein, G., Liebner, S., Wolburg, H. (2004). Blood-Spinal Cord and Brain Barriers in Health and Disease, Academic press ; 561-576

Rasier, R., Artunay, Ö., Yüzbaşıoğlu, E., Şengül, A., Görmüş, U., Öncel, M., & Bahçecioğlu, H. (2011). Diabetik Retinopatili Hastaların Vitreus Örneklerinde IL-8 ve TNF-A Seviyeleri. *Retina-Vitreus*, 19(3), 190–193.

Roshene, R. Ramesh. A. (2017). Cytokines, *J. Pharmaceut. Sci. Res.*, 9(5), 719-721.

Rubio-Perez, J. M., & Morillas-Ruiz, J. M. (2012). A review: Inflammatory process in Alzheimer’s disease, role of cytokines. *The Scientific World Journal*, 2012.

Scheinecker, C., Redlich, K., & Smolen, J. S. (2008). Cytokines as Therapeutic Targets: Advances and Limitations. *Immunity*, 28(4), 440–444.

Shahzad, A., Knapp, M., Lang, I., Köhler, G., (2010). Interleukin 8 (IL-8) - a universal biomarker ? *Review*, 8, 2–5.

Stanley, A. C., & Lacy, P. (2010). Pathways for Cytokine Secretion. *Physiology*, 25(4), 218–229.

Su, F., Bai, F., & Zhang, Z. (2016). Inflammatory Cytokines and Alzheimer's Disease: A Review from the Perspective of Genetic Polymorphisms. *Neuroscience Bulletin*, 32(5), 469–480.

Sultani, M., Stringer, A. M., Bowen, J. M., & Gibson, R. J. (2012). Anti-inflammatory cytokines: important immunoregulatory factors contributing to chemotherapy-induced gastrointestinal mucositis. *Chemotherapy research and practice*, 2012, 490804. <https://doi.org/10.1155/2012/490804>

Tak P. P., Firestein G. S., (2001). NF-kB: a key role in inflammatory diseases, *J Clin Invest*. 107(1): 7-11.

Takami, M., Terry, V., & Petruzzelli, L. (2002). Signaling Pathways Involved in IL-8-Dependent Activation of Adhesion Through Mac-1. *The Journal of Immunology*, 168(9), 4559–4566.

Testar, J. Cytokines : Introduction Cytokines : Introduction cont . Imperial College London,UK. Retrieved from <http://bitesized.immunology.org/receptors-and-molecules/cytokines/> (erişim yılı 2018)

Thompson, D. (2001). Cytokines in disease. *CPD Bulletin Clinical Biochemistry*, 3(2), 43–47.

Turner, M. D., Nedjai, B., Hurst, T., & Pennington, D. J. (2014). Biochimica et Biophysica Acta Cytokines and chemokines : At the crossroads of cell signalling and in flammatory disease. *BBA - Molecular Cell Research*, 1843(11), 2563–2582.

Valerie, C., L. Cample. A., L. Cample, I. (2001). Chemokines and their receptors in the central nervous system, Academic press; 139-143.

Venketaraman, V., Morris, D., Donohou, C., Sipin, A., Kung, S., Oh, H., ... Donahue, C. (2011). Role of Cytokines and Chemokines in HIV Infection. InTech. doi: 10.5772/20322

Vilček, J., & Feldmann, M. (2006). Cytokines as therapeutics and targets of therapeutics. *Rheumatologia*, 20(2), 65–74.

Wang, L., Tang, C., Cao, H., Li, K., Pang, X., Zhong, L., Dang, W., Tang, H., Huang, Y., Wei, L., Su, M., & Chen, T. (2015). Activation of IL-8 via PI3K/Akt-dependent pathway is involved in leptin-mediated epithelial-mesenchymal transition in human breast cancer cells. *Cancer biology & therapy*, 16(8), 1220–1230. <https://doi.org/10.1080/15384047.2015.1056409>

Wassermann, A. M., (2005). Diagnosis and management of rheumatoid arthritis. *American Family Physician*, 72(6), 1037–1048.

Waugh, D. J. J., & Wilson, C. (2008). The interleukin-8 pathway in cancer. *Clinical Cancer Research*, 14(21), 6735–6741.

Wigley, P., & Kaiser, P. (2003). Avian cytokines in health and disease. *Revista Brasileira de Ciência Avícola*, 5(1), 1–14.

Wojdasiewicz, P., Poniatowski, Ł. A., & Szukiewicz, D. (2014). The role of inflammatory and anti-inflammatory cytokines in the pathogenesis of osteoarthritis. *Mediators of inflammation*, 2014, 561459. <https://doi.org/10.1155/2014/561459>

Wong HR, Nowak JE, Standage S, de Oliveira CF. Sepsis and Septic Shock. In: Fuhrman BP, Zimmerman JJ, editors. *Pediatric Critical Care Medicine*. 4. St. Louis: Mosby; 2011. pp. 1413–1429.

Zeilhofer, H. U., & Schorr, W. (2000). Role of interleukin-8 in neutrophil signaling. *Current Opinion in Hematology*, 7(3): 178–182.

Zhang, J. M., An, J., (2007). Cytokines, Inflammation and Pain, *Int Anesthesiol Clin.*; 45(2): 27-37.

Zhang, H., & Chen, J. (2018). Current status and future directions of cancer immunotherapy. *Journal of Cancer*, 9(10): 1773–1781.

Zheng, C., Zhou, X. W., & Wang, J. Z. (2016). The dual roles of cytokines in Alzheimer's disease: Update on interleukins, TNF- α , TGF- β and IFN- γ . *Translational Neurodegeneration*, 5(1):7.

Havayolu Stentleri

Engin Aynacı

Giriş

Merkezi hava yolu tıkanıklığı, çoğunlukla malignite olmak üzere çeşitli hastalıkların ciddi bir komplikasyonudur. Son yıllarda hava yolu açıklığını yeniden sağlamak için kullanılan hava yolu stentleri çoğunlukla malign hava yolu darlıkları olan hastalar için kullanılır ve ara sıra benign darlık, trakeomalazi ve havayolu fistülü ile sonuçlanan durumlar da dahil olmak üzere hava yolu ile ilgili bir dizi başka hastalıkta da kullanılmaktadır.

Hava yolu stentlemesi, dikkatli hasta seçimi ve bununla birlikte ilgili anatomi ve prosedür tekniği hakkında kapsamlı bilgi ve deneyim gerektirir. Bazı klinik tablolar uygun stent ve prosedür ile stent yerleştirilmesi için uygundur ve semptomatik ve kalıcı fayda sağlama olasılığı daha yüksektir. Bununla birlikte komplikasyonların da uygun şekilde yönetilmesi gerekir. Bunlar arasında klinik olarak önemli sonuçlara yol açabilen migrasyon, granülasyon dokusu oluşumu ve stentle ilişkili enfeksiyon yer alır.

Stentleri Hangi Hastalara Uygulanmalıdır ?

Stent takılmasının en yaygın endikasyonu hava yolu tıkanıklığıdır. Bu üç ana şekilde ortaya çıkabilir: içsel veya endolüminal, dışsal veya ekstralüminal veya karışık Tipik olarak maligniteye bağlı tamamen intrinsik obstrüksiyon sıklıkla bronkoskopik müdahalelerle tedavi edilebilir. Ancak endolüminal tedavilere rağmen ciddi tümör yükü devam ediyorsa veya tümör hızla yeniden büyüyorsa yine de stent takılması gerekebilir (Sabath & Casal, 2023).

8 mm'lik bir trakea çapı genellikle eforla nefes darlığına yol açacaktır. 5 mm veya daha azına azalma istirahatte nefes darlığına yol açacaktır (Michaud, 2013). Bu gibi durumlarda, katkıda bulunan diğer etiyolojiler de söz konusu olsa bile hava yoluna müdahale düşünülmelidir.

Hava yolu stenti gerekliliğinin yaygın bilinen endikasyonları bronkoskopik malazi ve malign trakeoözofageal fistül varlığıdır (Oberberg, Folch & Santacruz, 2018).

Stent Seçimi

İdeal hava yolu stenti çeşitli özelliklere sahip olmalıdır (Guibert & ark., 2017). Öncelikle implantasyonun nispeten kolay olması gerekir. Aynı zamanda, artık ihtiyaç duyulmadığında kolayca çıkarılabilmeli, aynı zamanda hava yoluna yeterince iyi yapışarak yerinde kalabilmeli ve kendiliğinden hareket etmemelidir (Sabath & Casal, 2023). Stent seçimine stent uzunluğu dikkat edilmesi önemli noktalardan birisidir. Bu, işlem öncesi görüntülemeyle belirlenebilir ancak bronkoscopiyle doğrudan görüntüleme zamanına kadar her zaman net değildir. Uzunluk trakeada darlık bölgesinde proksimal ve distalden 1 cm, bronşlarda ise 0.5 cm sağlam endobronşiyal bölgeyi kapsayacak şekilde olmalıdır (Freitag, 2000). Farklı hava yolu stentleri mevcuttur ve genellikle yapıldıkları malzemeye (metal veya silikon) göre sınıflandırılır. Bazen şekillerine göre daha da alt kategorilere ayrılırlar ve klinik endikasyona bağlı olarak belirgin avantaj veya dezavantajlara sahip olabilirler (Sabath & Casal, 2023).

Silikon Stentler

Silikon stentler, bir yükleme cihazında katlandıktan ve sert bir teleskoptan geçen metal bir çubuğa yerleştirildikten sonra yerleştirilir. Metalik stentlerden farklı olarak bronkoskopi sırasında kişiselleştirme yapılabilir. Örneğin, makasla istenen uzunluğa kesilebilirler, genellikle benign hava yolu darlıkları için kullanılırlar (Chen & ark., 2017).

Silikon stentlerin, stent migrasyonu başta olmak üzere çeşitli sorunları vardır ve bu sorunlar, malign patolojilerde kendiliğinden genişleyen metal stentlerin kullanımıyla aşılar (Mudambi, Miller & Eapen, 2017). Stentin hava yolu mukozasına gömülmesi veya metal stentin kaplanmamış yüzeyinden granülasyon dokusunun veya kanserin içe doğru büyümesi, stentlerin yüzeyinde polyester kaplamanın kullanılmasıyla aşılabılır (Routila & ark., 2021).

Metalik Stentler

Metalik stentler, sıklıkla malign hava yolu tıkanıklığı olan hastalarda semptomları hafifletmek, yaşam kalitesini iyileştirmek ve sağkalımı uzatmak için kullanılır (Umar & ark., 2023)

Fiberoptik bronkoskopi ile yerleştirilebilmesi, daha zor migre olması, kendiliğinden genişleyerek açılabilir olması avantajları olmakla birlikte takıldıktan sonra zor çıkartılması, lezyonun tümör içine büyüebilmesi, vasküler komplikasyonlara yol açması gibi dezavantajları vardır (Serino & ark., 2021, Tian & ark., 2022)

	Avantaj	Dezavantaj
Slikon stent	Kolay yerleştirilir. Pozisyonunu değiştirmek ve çıkartmak kolaydır.	Rijit bronkoskopi ve genel anestezi gerektirir. Granülasyon dokusu daha sık gelişir ve lümeni tıkayabilir. Kayma olasılığı yüksek
Metalik stent	Dış basıya dayanıklıdır. Kayma olasılığı düşüktür. Fiberoptik bronkoskopiyle yerleştirilebilir, genel anestezi gerektirmez.	Pahalıdır. Pozisyonunu değiştirmek zordur. Granülasyon dokuları ve tümörler lümene doğru kolaylıkla büyürler. Damarsal yapılarda rüptüre neden olabilir.

Stent Komplikasyonları

Stentler iyi tolere edilse de başta mukostaz ve granülasyon oluşumu olmak üzere çeşitli komplikasyonlarla karşılaşılır (Zakaluzny, Lane & Mair EA, 2003, Burningham & ark., 2002). Daha önce de belirtildiği üzere bu komplikasyonlar silikon stentlerde daha sık gelişmektedir. Diğer yandan silikon stentlerde daha sık rastlanan migrasyon hayatı tehdit edebilecek bir komplikasyondur. Alt solunum yolu enfeksiyonu gelişimi diğer bilinen yaygın komplikasyonlardandır (Serino & ark., 2021, Sabath & Casal, 2023).

Hava yolu stent uygulaması, uygun bir çok endobronşiyal hastalıkta hayat kurtaran, yaşam kalitesini oldukça arttıran önemli bir işlemdir. Hastalarda palyatif amaçlı kullanılabilir veya küratif tedaviye kadar geçen sürede köprü görevi de görür. İdeal stent; kolay yerleştirilmeli, hava yolu dinamiklerine uyum göstermeli, kaymamalı, mukostazise yol

açmamalı ve kolay çıkarılabilmelidir. Henüz ideal stent üretilmemiştir (Tian & ark., 2022). Stent implantasyonu entegre bir tedavinin yalnızca bir bileşenidir.

Hem hava yolu stentlerini hem de birincil hastalığın standart tedavisini kullanan multidisipliner yönetim stratejisinin tercih edilen prosedür olması gerekmektedir.

Kaynaklar

Burningham AR, Wax MK, Andersen PE, et al. Metallic tracheal stents: complications associated with long-term use in the upper airway. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2002; 111:285.

Chen DF, Chen Y, Zhong CH, et al. Long-term efficacy and safety of the Dumon stent for benign tracheal stenosis: a meta-analysis. *J Thorac Dis* 2021;13:82-91.

Freitag L. Tracheobronchial stents. In: Bolliger CT, Mathur PN, eds. *Interventional Bronchoscopy*. Basel, Karger, *Prog Respir Res* 2000;30: 171-186.

Guibert N, Didier A, Moreno B, et al. Treatment of Post-transplant Complex Airway Stenosis with a Three-Dimensional, Computer-assisted Customized Airway Stent. *Am J Respir Crit Care Med* 2017;195:e31-3.

Michaud G. Malignant central airway obstruction. In: Ernst A, Herth F. editors. *Principles and Practice of Interventional Pulmonology*. New York, NY, USA: Springer, 2013.

Mudambi L, Miller R, Eapen GA. Malignant central airway obstruction. *J Thorac Dis* 2017;9:S1087–S1110.

Oberg C, Folch E, Santacruz JF. Management of malignant airway obstruction *AME Medical Journal*; 2018 Dec 3;11.

Routila J, Herhi E, Korpi J, et al. Tracheobronchial stents in patients with malignant airway disease: Finnish tertiary care experience. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2021 Oct 4;33(4):557-563.

Sabath BF, Casal RF. Airway stenting for central airway obstruction: a review. *Mediastinum*. 2023 Apr 4;7:18.

Serino M, Freitas C, Saleiro S, et al. Airway stents in malignant central airway obstruction. *Pulmonology*. 2021 Sep-Oct;27(5):466-469.

Tian S, Huang H, Hu Z, Dong Y, Bai C. A narrative review of progress in airway stents. *J Thorac Dis*. 2022 May;14(5):1674-1683.

Umar Z, Haseeb Ul Rasool M, Hosna AU, et al. Malignant Airway Obstruction and Endobronchial Stent Placement: A Systematic Review on the Efficacy and Safety. *Cureus*. 2023 Jun 24;15(6):e40912.

Zakaluzny SA, Lane JD, Mair EA. Complications of tracheobronchial airway stents. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2003; 128:478.

Onkoloji Hastalarında Hemşirelik Bakımı ve Rehabilitasyon

Mehmet Emin ATAY¹
Mustafa Özkan FIRAT²

Giriş

Kanser, dünya genelinde ölümün önde gelen nedenlerinden biridir ve 2020 yılında yaklaşık 10 milyon ölüme yol açmıştır (Piñeros ve ark., 2021). Bunun nedeni yaşlanan toplum, aşırı alkol tüketimi, sigara içme, obezite ve fiziksel aktivitenin yetersizliği gibi birçok risk faktöründen kaynaklanmaktadır (Torre ve ark., 2015; Yılmaz, 2023). Kanseri önlemeden taramaya ve yaşamın sonuna kadar yüksek kaliteli hemşirelik bakımı sunmak hayati önem taşır. Kanser tedavisine araştırma ve bilimsel bulguların dahil edilmesi ile birlikte, onkoloji alanında çalışan hemşireler, karmaşık tedavileri ve hedefe yönelik hücresel terapileri başarıyla sunmak için iyi eğitilmiş olmalı ve bu süreçte önemli bir rol oynamaya hazır olmalıdır. Bu nedenle, ileri eğitim aracılığıyla uzmanlaşmış onkoloji hemşirelik uygulamalarına odaklanmak, başarılı bakım sunumunu sağlayacaktır.

Onkoloji Hastalarında Hemşirelik Bakımının Önemi

Toplumda kanser vakalarının artması, onkoloji hemşireliği alanındaki gelişmeleri hızlandırmıştır. Hemşireler, kanserli hastalara 24 saat boyunca bakım sunan ve bu nedenle hastalarla yakın ilişkide olan sağlık profesyonelleridir. Onkoloji hemşireliğinin amaçları arasında toplumda kanseri önleme, bireylere sağlıklı yaşam tarzları kazandırma ve kanser tanısı almış hastaların yaşam kalitesini artırma yer almaktadır. Bu hedeflere ulaşabilmek için onkoloji hemşirelerinden beklenen roller arasında toplumu kanser hakkında bilgilendirme, erken teşhis ve önleme, kanserli hastaların bakımı, rehabilitasyon, danışmanlık ve araştırma bulunmaktadır (Chang ve ark., 2005; Yıldız ve ark., 2023). Etkin bir bakım sağlamak, sürekli eğitim ve destek sunabilen, bilgili ve becerikli hemşirelere bağlıdır. Kusursuz bir uygulama için hemşirelik bakımı, araştırmalara dayandırılmalı, düzenli olarak gözden geçirilmeli ve güncellenmelidir (Yates ve ark., 2002).

Onkoloji hemşirelik bakımı sunmak için kurulmuş standartlar ve yetkinlikleri kullanarak, hemşireler bilgi ve beceri düzeylerini artırabileceklerdir. Onkolojiye yeni başlayan hemşireler ve diğer uzmanlık alanlarından deneyimli hemşireler, kanser hastalarına yüksek kaliteli bakım sunabilmeleri için gerekli yetkinlikleri edinmelidirler. Önerilen yetkinlikler arasında liderlik, sağlık politikaları, sistem geliştirme, araştırma ve kanıta dayalı uygulama, takım çalışması ve işbirliği, toplum ve halk sağlığı, yaşlılık bakımı ve onkoloji yer almaktadır (Institute of Medicine, 2011). Hemşirelik yetkinliğin geliştirilmesini ve doğrulanmasını destekleyen belgeler, akreditasyon kurumları tarafından genellikle akreditasyon ve yeniden akreditasyon sürecinin bir parçası olarak talep edilmektedir (Gaguski, 2017).

Herhangi bir onkoloji alanının, kanser hastalarına bakım sunan uzman personelin ek niteliklerini, özellikle kemoterapi uygulama ve belgeleme konularında, belgelemek için politikalara sahip olması gerekmektedir. 2016 yılında güncellenen Amerikan Klinik Onkoloji/Onkoloji Hemşirelik Derneği (ONS) kemoterapi uygulama güvenlik standartları,

¹ Öğretim Görevlisi, Ağrı İbrahim Çeçen Üniversitesi Doğubayazıt Ahmed-i Hani Meslek Yüksekokulu

² Öğretim Görevlisi, Ağrı İbrahim Çeçen Üniversitesi Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu

kemoterapi order etme, hazırlama ve uygulama konusunda asgari beklentiyi önermektedir (Neuss ve ark., 2016). Kurum içindeki yeni çalışanların eğitilmesi için başlangıç ve sürekli onkoloji eğitim gereksinimlerini kapsayan kapsamlı bir program olmalıdır.

Onkoloji hemşireliği kültürlere göre farklılık gösterebilir ve sürekli olarak ilerlemektedir. Şu anda onkoloji hemşireleri hastaneler, özel doktor klinikleri, poliklinikler, radyasyon merkezleri ve evde sağlık hizmetleri gibi farklı ortamlarda çalışmaktadır ve birçok onkoloji disiplini desteklemektedir. Onkoloji hemşiresinin rolleri, toplum odaklı tarama, teşhis ve önlemeden kan ve kemik iliği nakli gibi daha yoğun bakım odaklı bir role kadar değişebilir. Ortama bakılmaksızın, kanser bakımında çalışan hemşireler, hasta değerlendirmesi, semptom yönetimi, eğitim, koordinasyon ve destekleyici bakım konularına odaklanmaktan sorumludur.

Dünya Sağlık Örgütü'ne (DSÖ) göre, sağlık ihtiyaçlarına yönelik 7.2 milyon sağlık çalışanı eksikliği bulunmaktadır, "Sağlık İnsan Kaynakları Üçüncü Küresel Forum" tarafından yapılan bir rapor ise 2035 yılına kadar hemşirelik eksikliğinin 12.9 milyon kişiye ulaşacağını tahmin etmektedir (Maré ve ark., 2019). Kanser bakımı sunma konusunda uzmanlaşmış sağlık çalışanlarının eksikliği arttıkça, odak, onkolojiye özgü eğitim ve yetkinliklere verilmelidir. Hemşirelik personeli eksikliği, sağlık hizmetlerinin kalitesini veya miktarını etkileyebilir ve hemşirelerin bilimsel prensiplere dayalı kapsamlı bakım sunma veya bu ilkelere dayalı bakım sunma motivasyonlarını azaltabilir (Dehghan-Nayeri ve ark., 2018). Bu durum iş yükünün artmasına, tükenmişliğe ve hemşirelikten ayrılma oranının yükselmesine yol açabilir. Her klinik alandaki hemşirelik birimi yapısı ve personel ihtiyaçları değerlendirilmeli ve kanıta dayalı hasta odaklı bakıma odaklanan bir hemşirelik bakım modeli geliştirilmelidir.

Onkoloji Hastalarında Karşılaşılan Sorunlarda Hemşirenin Rolü

Güvenli bir çevre sağlama, onkoloji hastaları gibi özel gruplarda diğer hastalara göre daha fazla önem taşır. Onkoloji hastalarının çevresel güvenliğini sağlamak; nötropeni ve trombositopeniye bağlı olarak enfeksiyon riskini, kanama olasılığını, ateş ve titreme gibi komplikasyonları azaltmayı içermektedir. Bu nedenle hemşireler, onkoloji hastalarının enfeksiyon, kazalar ve kanamalar gibi risklere karşı aktivitelerini dikkatle yerine getirmelidirler (Ünlü ve ark., 2010). Onkoloji hastaları, fonksiyonlarının azalması nedeniyle solunum sıkıntısı çekebilirler. Solunum sıkıntısı olan hastalara bakım sağlamak için uygun pozisyon verme, yatak istirahati, solunum ve öksürük egzersizleri, dikkati farklı yerlere çekme, meditasyon, zihinsel odaklanma ve gevşeme teknikleri uygulama, dispne ve kaygıyla başa çıkma, sekresyonları yumuşatmak için sıvı alımını artırma, kullanılan solunum ilaçları hakkında hastayı bilgilendirme, ileri derecede hipoksiye sahip hastalara oksijen verme, kan gazlarını takip etme ve hasta ile ailedeki kaygıyı azaltma gibi hemşirelik uygulamaları gerekmektedir (Hench ve ark., 2008).

Bilindiği üzere kanser, kendisi ve tedavisi nedeniyle hastaların beslenme durumunu kötü yönde etkileyebilir ve malnütrisyon, kanserli hastalardaki ölüm ve morbiditenin temel nedenlerinden biri olarak kabul edilir. Bu nedenle hemşireler, hastanın diyetini ayarlama konusunda hekimler, diyetisyenler, hasta ve hasta yakınları ile işbirliği yapmalı ve beslenme ile ilgili aktivitelerde bağımsız hemşirelik görevlerini daha fazla kullanmalıdırlar (Moore, 2005). Kanser hastalarının fiziksel ve ruhsal rahatlığını sağlamak ve yaşam kalitesini artırmak, bulantı, kusma, iştah kaybı, ağrı, anksiyete, saç dökülmesi, yorgunluk, ishal, kabızlık, mukozit gibi yan etkilerin yönetimi ile mümkündür. Bu olumsuz etkilerin yönetimi ile onkoloji hemşiresi etkili bir rol oynar (Miller ve Kearney, 2001).

Tümörler, kemoterapi ve radyoterapiye bağlı olarak kas-iskelet, lenfatik ve sinir sistemlerini etkileyebilir ve nöropati ve deri komplikasyonlarına yol açabilir. Hemşireler, hastanın hareketini etkileyebilen risk faktörlerini tespit etmeli, uygun girişimleri planlamalı ve

gerçekleştirmelidir. Bu girişimler, hastayı mobilize etmeyi, pozisyon değiştirmeyi, aktif-pasif egzersizler yaptırmayı, günlük aktivitelerinde yardımcı olmayı, hastayı bilgilendirmeyi ve bireyin ve ailenin bakım sürecine katılmasını içermelidir (Pearce, 1998). Kanser hastaları, cinsel fonksiyon bozukluğu, dış görünüm değişiklikleri, vücut imajının bozulması ve tedaviye bağlı cinsel sorunlar gibi sorunlarla karşılaşabilirler. Cinsellik, bütüncül sağlık bakımının bir parçasıdır ve bu nedenle hemşireler cinsel sağlığı geliştirme sorumluluğuna sahiptirler (Chen ve ark., 2009).

Onkoloji Hastalarında Yorgunluk ve Hemşirelik Bakımı

Kanser tedavisi sırasında hastalar tarafından en sık rastlanan ve rahatsızlık veren semptomlardan biri olan yorgunluk, kanser hastalarının bakımında büyük bir öneme sahiptir. Yorgunluk, kas zayıflığı, hücre hasarı sonucu oluşan atık ürünlerin birikmesi, kanserin fizyopatolojisi, tedavi süreçleri, ağrı ve hatta kanser teşhisi ile ilgili anksiyete gibi bir dizi faktörün etkisiyle dinlenme ve uyku düzeninin bozulması, sosyal yaşam ve yaşam tarzıyla ilgili zorluklarla birlikte ortaya çıkan bir tükenme duygusu olarak tanımlanabilir (Azak ve Çınar, 2005). Nvea'ya göre yorgunluk; kişinin fiziksel ve zihinsel çalışma kapasitesinin azalması, sürekli bir yorgunluk hissi ve dinlenmeye rağmen yorgunluğun geçmemesi olarak tanımlanır (Diagnoses, 2009). Kansere bağlı yorgunluk; kişinin yapmaya alışkın olduğu aktivitelerle orantısız bir şekilde, sürekli sıkıntı ve bitkinlik hissi yaşatan, genellikle subjektif bir güçsüzlük olarak tanımlanır ve genellikle kanser ve kanser tedavisi ile ilişkilidir (Berger ve ark., 2009). Kansere bağlı yorgunluk, genellikle olağan aktiviteleri sıra dışı bir şekilde ve sürekli olarak engelleyen, subjektif bir his olarak tanımlanır ve bu genellikle kanser veya kemoterapi ile ilişkilidir (Rosenbaum ve ark., 2003).

Yorgunluk, etkili bir şekilde yönetilmediğinde, kişinin günlük yaşam aktivitelerini ve yaşam kalitesini olumsuz etkileyen bir semptom olarak ortaya çıkar (Hockenberry-Eaton ve Hinds, 2000). Kemoterapinin neden olduğu yorgunluğun etkili bir şekilde yönetilmesi için ilk adım, yorgunluğun doğru bir şekilde tanınmasıdır. Yorgunluğun artmasına veya azalmasına neden olan faktörlerin belirlenmesi gereklidir. Evde bakım hemşiresi, yorgunluğu önlemek için güvenli bir çevre oluşturmanın ve enerji yönetimi konusunda öneriler sunabilir. Ayrıca, yorgunluğa yol açabilecek diğer etkenler, örneğin ağrı, uyku problemleri ve anksiyete gibi, açıklanabilir ve bu sorunların azaltılması için uygun müdahaleler planlanabilir (Gedaly-Duff ve ark., 2006). Hemşirelik bakımının amaçlarından biri; hastanın yorgunluğun nedenlerini anlayabilmesini, yorgunluğun günlük yaşam üzerindeki etkilerini ifade edebilmesini, günlük ve haftalık aktiviteleri için önceliklerini belirleyebilmesini ve aktivite düzeyinde tatmin edici sonuçlar elde edebilmesini sağlamaktır (Kudubeş, 2014). Ek olarak; kişinin yaşadığı yorgunluğun nedenlerini ve özelliklerini anlamak, tanımlanan semptomun kontrolünü sağlamak, kişinin fiziksel, zihinsel ve sosyal aktivitelerini dengeli bir şekilde sürdürebilmesini desteklemek ve kişinin öz bakım kapasitesini artırmak hedeflenir (Karakoç, 2008).

Kanserli Hasta Yakını Ve Hemşirelik Yaklaşımı

Kanser teşhisi, sadece hastaları değil, aynı zamanda aile üyelerini de derinden etkileyen bir durumdur. Hasta yakınları, hastalar için hem sosyal hem de duygusal destek sağlayan temel kaynaklardır ve kanser sürecinin yönetiminde önemli bir rol oynarlar. Hastanede geçirilen sürelerin kısalmasıyla birlikte, hastalar sıklıkla tedavinin yan etkileri dahil olmak üzere kendi sağlıklarını dengelemek zorunda kalır. Bu nedenle kanserli hasta yakınlarının sorumlulukları artar ve hastalarına destek olma görevleri daha da kritik hale gelir (Stenberg ve ark., 2010). Toplumda kanser vakalarının artması, onkoloji hemşireliğinin gelişimini etkileyen bir faktördür. Kanser önlenmesi, bireyleri ve aileleri sistematik bir şekilde değerlendirerek sağlıklı yaşam biçimlerine teşvik etme, bakımı koordine etme, kanser teşhisi konan hastaların

ve ailelerinin yaşam kalitesini yükseltme, onkoloji hemşireliğinin amaçlarından bazılarıdır (Ünlü ve ark., 2010; Yildirim ve ark., 2020).

Hemşirelerin kanserli hasta yakınlarının karşılaştığı fiziksel zorluklar, duygusal zorluklar ve sosyal zorluklarla başa çıkmalarına yardımcı olmada oynadıkları roller şunlardır;

- Hasta yakınlarına, hastaların taburcu edilmeden önce evde bakım yaparken bilgi ve danışmanlık verilmesi; hastalık belirtileri, olası komplikasyonlar, tıbbi ekipmanların kullanımı, acil durumlar için iletişim kişileri ve telefon numaraları hakkında bilgilendirme yapılması,
- Kanserli hastalara bakım veren bireylerin, hastayı üzmemekten kaçınmak için duygusal ifadelerini gizlemesi, hastalık hakkında konuşmaktan kaçınması ve hastanın duygusal tepkileriyle başa çıkmakta zorluk yaşaması durumunda, bu bireylere stres yönetimi becerileri öğretilmesi, psikoeğitim verilmesi, tamamlayıcı terapilerin, masaj veya terapötik dokunma gibi yöntemlerin uygulanması, sosyal destek kuruluşlarına yönlendirilmesi,
- Bakım veren hasta yakınlarının benzer durumdaki diğer yakınlarla iletişim kurmalarının teşvik edilerek duygusal deneyimlerini paylaşmalarının sağlanması,
- Hasta yakınlarına, fiziksel, duygusal ve sosyal zorluklarla başa çıkma konusunda etkili iletişim teknikleri öğretilmesi, aktif dinleme pratiği yapmalarına fırsat verilmesi,
- Hasta yakınlarına, kendi iyi olmaları gerektiği ve dinlenmek, rahatlamak için zaman ayırmaları gerektiği konusunda öneriler verilmesi,
- Hasta yakınlarının diğer aile üyeleri, akrabalar, arkadaşlar ve sağlık personeli tarafından desteklenmelerinin sağlanarak bakım yüklerinin hafifletilmesi,
- Hasta yakınlarına belirli aralıklarla bakım ve hastalık yönetimi hakkında danışmanlık ve rehberlik edilmesi,
- Hasta yakınlarına, günlük rutinlerini planlama konusunda danışmanlık yapılması,
- Çalışan bakım verenlere, iş gücü ve sosyal güvenlik haklarını korumaları için iş yerlerinin destek programlarını oluşturmalarına yardımcı olunması,
- Kanser hastalarının hastaneye sevk edilmesi sırasında olası sorunlar hakkında hastane yönetimini bilgilendirme ve çözüm önerileri geliştirme gerekliliği (Serçekuş ve ark., 2014).

Onkoloji Yatış Hizmet Birimi

Onkoloji hemşireleri, kanser tanısı konulmuş hastaların yatırıldığı hastanelerde yüksek kaliteli bakım sunma konusunda önemli bir rol oynarlar. Onkoloji bakım hemşiresi, olağanüstü kapsamlı hasta bakımı sunabilmek için bir işbirliği ilişkisi geliştirmelidir. Kurulan veya sürdürülen klinik hizmet birimi türüne bağlı olarak, hemşire-hasta oranı başlangıçta ve zaman içinde değerlendirilmelidir. Diğer kurumlarla karşılaştırma yaparak, bireysel birim türü için uygun bir oran ve beceri karışımı belirlenebilir. Onkoloji yatış biriminde artan yoğunluk ve iş yükü nedeniyle kayıtlı hemşireler, sağlık hizmeti sunma modelinin kritik bir bileşenidir. Ancak, dünya genelinde birçok ülkede sınırlı sayıda kayıtlı hemşireler bulunduğu için, her kurumun kendi hemşirelerinin bireysel özelliklerini, çalışma ortamlarını ve hasta popülasyonunu değerlendirmesi önerilir ve uygun beceri karışımının belirlenmiş olmasını sağlamalıdır. Örneğin, yatış kan ve kemik iliği nakil birimi, bakımın karmaşıklığı nedeniyle yüksek eğitimli hemşireleri ve daha düşük bir hemşire-hasta oranını kullanabilir. Buna karşılık, bir tıbbi onkoloji birimi daha yüksek bir hemşire-hasta oranına sahip olabilir ancak bakıma yardımcı olmak için lisanssız personeli kullanabilir. Klinik birimin bakımı ve kapsamına dayalı olarak, personelin hangi ihtiyaçlara cevap verebileceği düşünülmelidir (Kouatly ve ark., 2018).

Antineoplastik ajanların çoğunlukla yatış birimlerinde uygulanması nedeniyle, onkoloji hemşirelerinin güvenli bir şekilde işlem yapabilmesi ve yönergeleri izlemesi için bir küresel steart önerilir. Kanser bakımında çalışan hemşireler, tedaviye başlamadan önce eğitim, ilaçların güvenli bir şekilde kullanımı; ilaç dozunun hesaplanması ile kemoterapiyi bağımsız olarak doğrulayan iki kişilik işlem, intravenöz hat yerleştirme veya merkezi venöz cihazlara erişim; ve onkolojik acil durumların erken tanınmasını belirlemek için sürekli yoğun bir şekilde izlemeyle sorumludur. Özellikle radyasyon onkolojisi alanında çalışan hemşirelerin ek becerilere ihtiyaçları vardır. Temel hemşirelik eğitimi sırasında, birçok hemşire radyasyonla ilgili kurslara katılma fırsatına sahip değildir. Hemşireleri radyoaktif kontaminasyon hakkında uygun bilgi ile donatmak, hemşirenin sorumluluğundadır. Hemşire ayrıca cilt döküntülerinin semptom yönetimi değerlendirmesi ve tanımlanan herhangi bir toksisitenin bildirimi için sorumludur.

Ambulatuvar Ortam

Yatış bakımı sunma modeli kolayca ambulatuvar bir modele dönüştürülebilir olsa da, modelin maliyet etkinliğini ve verimliliğini anlamak ve yüksek kaliteli bakımı ve olumlu hasta sonuçlarını desteklemek için bir değerlendirme zorunludur. Karmaşık onkoloji hastalarının ambulatuvar bakıma geçişinin artmasıyla birlikte, yatış bakımı ayarındaki kadar yüksek beceriye sahip hemşirelere olan ihtiyaç kritik bir hale gelir. Doğru hemşirelik bakımı sunma modelini seçerken, hasta odaklı bakımı içermeli ve hemşirelik bakım gereksinimlerinin artan karmaşıklığını, kalite ölçütlerini ve hasta sonuçlarını izleme ve ilaç maliyetlerini sınırlama önlemlerini uygulama gibi faktörleri dikkate almalıdır. Ambulatuvar infüzyon veya kemoterapi tedavisi ve radyasyon merkezleri için standart bir personel modeli veya hemşire-hasta oranı bulunmamaktadır (Society, 2020).

Bu hızlı tempolu ortamda, hastaların hızlı dönüşümü de dahil olmak üzere, deneyimli hemşireler tercih edilebilir olabilir. Ambulatuvar ayarlar, personel modeli oluştururken birçok değişkeni dikkate almalıdır; örneğin, fiziksel konum değerlendirmesi: bağımsız klinik veya hastaneye bağlı klinik, sunulan hizmet türleri, işletme saatleri, hasta popülasyon karışımı ve bakım ihtiyaçları gibi faktörleri içerir. Modeller, sadece tedavi merkezindeki hasta süresine dayanmamalı ve uygulanan karmaşık bakımı düşünmelidir. Elektrolitler, kan takviyesi ve ateş takibi gibi destekleyici protokollerin uygulanması, hemşirelere otonomi sağlar ve gecikmeyi en aza indirerek hemen bakım sunma olanağı tanır.

Klinik Olmayan Onkoloji Görevleri

Kanser bakımı ambulatuvar ortama geçerken, hastalar ve bakıcılar evlerinde tedavinin yan etkilerini ve semptomlarını yönetmek zorundadır. Birçok hasta kanser tedavisi almak için uzak yerlerden seyahat eder, bundan dolayı uzaktan kanser tedavisi almak isteyebilirler. Hemşire, iletişimin ilk hattı olarak görev yapmalıdır. Başvuru sürecinden yaşam sonu bakıma kadar, hasta ve/veya ailesi, tedavilerinin tamamı boyunca bir onkoloji hemşiresi ile telefon aracılığıyla iletişim kurabilmelidir. Triyaj destek sistemi geliştirilerek hasta, sağlık ekibiyle sürekli iletişim kurabilir, duygusal destek sağlayabilir ve acil durumları belirleyebilir. Hemşirelik bakım triyaj modeli, ambulatuvar klinikler ve poliklinik infüzyon alanları dahil olmak üzere çeşitli ayarları destekleyebilir, hasta memnuniyetini artırabilir ve olumlu hasta sonuçlarına katkı sağlayabilir. Örneğin, ateşli arayan bir hastanın, bir doktor emri ile gömülü bir kanıta dayalı protokol ile antibiyotik alım süresini azaltabilir ve hastanın hastanede kalma süresini potansiyel olarak azaltabilir. Ayrıca işletme saatlerini değerlendirmek ve 24 saatlik erişim gereksinimini belirlemek de önemlidir.

Küresel teknolojinin artması ve hastaların uzaktan seyahat etmeleri nedeniyle, semptomların uzaktan yönetimi için tele-sağlık hizmetlerinden yararlanma fırsatı var mı? Bazı

uzak coğrafi bölgeler için, tele iletişim teknolojisi, hemşirelere hasta evleri, barınaklar ve huzurevleri gibi alternatif bakım alanlarında hemşirelik bakımı sunma fırsatı sunabilir. Hemşireler, hasta eğitimi, bakım koordinasyonu, randevu ayarlama ve doktor kaynak desteği ile semptom yönetimi gibi birçok hizmeti bu alanlarda sunabilirler. Tele-sağlık ve diğer uzaktan teknolojileri kullanarak, hemşirelik, uzak bölgelerde yaşayan hastaların deneyebileceği engelleri, zamanı ve mesafeyi azaltmalarına yardımcı olabilir ve bakım verme modelinin bir parçası olarak değerlendirilebilir.

Kanser Hastalarında Onkolojik Rehabilitasyon

Günümüzde, birçok kanser hastasının hem onkolojik rehabilitasyona hem de devam eden antikanser tedavilere ihtiyacı vardır. Kanser ve hematolojik tedavilerin gelişimi sayesinde hastaların yaşam süreleri artmıştır. Artan yaşam süresi, bu hastaların yönetimini daha karmaşık hale getirmiştir. Hastalar, tedaviye bağlı fiziksel, bilişsel ve duygusal semptomlarla başa çıkmak zorunda kalabilirler (Yılmaz, 2021). Ağrı, mide bulantısı, kaygı, depresyon, bitkinlik, yaşam kalitesinin azalması ve sosyal izolasyon, bu semptomların sadece birkaç örneğidir. Bu semptomların etkilerini azaltmada onkolojik rehabilitasyon önemli bir rol oynar. Onkolojik rehabilitasyon, bireyleri biyopsikososyal açıdan ele alarak refahlarını artırmayı hedefler (Wagoner ve ark., 2021).

Onkolojik rehabilitasyonun önemli bir kısmını oluşturan fiziksel egzersiz, onkolojik rehabilitasyonun temel bileşenlerinden biridir. Egzersizin, kemoterapi, radyoterapi ve diğer antikanser tedavileri gören hastaların fonksiyonel kapasitesini ve yaşam kalitesini artırdığı bilinmektedir. Yapılandırılmış egzersiz programlarının semptomlarla ilişkili sonuçları, egzersiz toleransını artırma gibi avantajları vardır (Keilani ve ark., 2019)

Hayatta Kalma / Palyatif Bakım ve Hospis

Kanser hastaları popülasyonu büyüdükçe, hemşireler sıklıkla hayatta kalma bakım planı sırasında belirleyici bir rol oynarlar. Bir hastanın tedavi programı tamamlandığında, hastalar genellikle uzun vadeli yan etkileri, duygusal sıkıntıları ve ekonomik yükü yönetme konusunda bilgi eksikliği nedeniyle bu endişelerle başa çıkmakta zorlanırlar. Uzun vadeli onkoloji bakımı için uzman eğitimi sağlayarak, hemşireler farklı sorunları ele almak için rehberlik, eğitim ve uygun yönlendirmeler sunabilirler. Bu gerçek yaşam durumları, kanser bakım topluluğunun optimal bakım algoritmaları geliştirmesine ve hayatta kalma bakımı verilmesi için çok disiplinli ekip üyelerini belirlemesine yardımcı olabilir (Rosenzweig ve ark., 2017).

Kapsamlı kanser bakımını desteklemek için palyatif bakım gereklidir. Sağlık hizmetlerindeki eğilim bir hizmet başına ücret modelinden hasta odaklı, değer temelli bir modele kaydıkça, palyatif bakımın kapsamlı onkoloji bakımına entegre edilmesi beklentisi artmaktadır (Dailey, 2016; Yıldız ve ark., 2021). Hemşireler, bakım planına bakım veren kişi olarak hedeflerini dahil etmeyi öğrenmişlerdir. Kanser teşhisi sıklıkla fiziksel, psikososyal, ruhsal ve duygusal bakım alanlarında sıkıntıya neden olur. Günümüzde palyatif bakım hemşireliği, bireysel hastalara ve ailelere bakım sunumuna, belirli hastalık popülasyonları içinde ve sağlık hizmetleri ve toplumun tümü içinde palyatif bakım sorunlarına odaklanır. Kanser sayısız yönüyle başa çıkmak için bilgi ve beceriye sahip olmak için uygun eğitim gereklidir. Hospis ve Palyatif Hemşirelik Sertifikası, bu hemşirelik alanındaki ek eğitimi ve rehberliği desteklemek amacıyla 1994 yılında geliştirildi. Bakım hemşiresi birkaç yıl deneyime sahip olduktan sonra bu alandaki sürekli eğitimi desteklemek için sertifikasyon önerilir.

Gelişmiş ülkelerde yaşanan nüfus arttıkça, hastalar hastane, poliklinik tesisleri veya ev gibi çeşitli ortamlarda yaşamın sonundaki bakımı tercih edebilirler. Hem yeni hem de deneyimli onkoloji hemşireleri yaşamın sonundaki hemşirelik bakımı sunmada rahat olmalıdır. Hemşirelik eğitimine odaklanan eğitim programları bulunur ve hastalara ve ailelerine optimal

yaşamın sonunda bakım sunmak için bu programlara odaklanır. Hemşirelik bakımı sunan onkoloji hemşiresi için yaşamın sonundaki bakım konusunda başarılı olmaları için bu karmaşık hastalara, ailelerine ve kendilerine nasıl destek olacağına dair stratejilere ihtiyaç duyulan bir iş yüküdür (Glover ve ark., 2017)

Sonuç olarak, bakım hemşiresi, çoklu ve karmaşık tedavi rejimlerini uygulama dahil olmak üzere onkoloji bakımını sunma konusunda hayati bir rol oynar. Koordinasyon, doğrudan hasta bakımını, tıbbi kayıtlarda belgeleme, tedaviye katılma, semptom yönetimi, diğer sağlık hizmeti sağlayıcılarına yönlendirme, aile ve hasta eğitimi ve tanı, tedavi ve takip içerir. Sürekli eğitim ve hemşirelik bakımı modelini tanımlamak, bu karmaşık ortamlarda kaliteli bakım sunumunu destekleyecektir.

KAYNAKÇA

- Azak, A., & Çınar, S. (2005). Lenfomalı (hodgkin ve non-hodgkin) hastalarda yorgunluk sendromu ve etkileyen faktörler. *Türk Hematoloji Onkoloji Dergisi*.
- Berger, A. M., Abernethy, A. P., Atkinson, A., Barsewick, A., Breitbart, W., & Cella, D. (2009). Cancerrelated Fatigue. Practice Guidelines in Oncology Version,(1). Re-trieved December 20, 2012, from. http://www.nccn.org/pro-fessionals/physician_gls/PDF/fatigue.pdf.
- Chang, Y., Lin, Y. P., Chang, H. J., & Lin, C. C. (2005). Cancer patient and staff ratings of caring behaviors: relationship to level of pain intensity. *Cancer Nursing*, 28(5), 331-339.
- Chen, R. C., Clark, J. A., & Talcott, J. A. (2009). Individualizing quality-of-life outcomes reporting: how localized prostate cancer treatments affect patients with different levels of baseline urinary, bowel, and sexual function. *Journal of Clinical Oncology*, 27(24), 3916-3922.
- Dailey, E. (2016). The evidence behind integrating palliative care into oncology practice. Number 4/August 2016, 20(4), 368-370.
- Dehghan-Nayeri, N., Shali, M., Navabi, N., & Ghaffari, F. (2018). Perspectives of oncology unit nurse managers on missed nursing care: A Qualitative study. *Asia-Pacific journal of oncology nursing*, 5(3), 327-336.
- Diagnoses, N. (2009). Definition and classification. NANDA International, 2011, 124.
- Gaguski, M. E. (2017). Oncology nurse generalist competencies: Oncology Nursing Society's initiative to establish best practice. Number 6/December 2017, 21(6), 679-687.
- Gedaly-Duff, V. (2006). Pain, sleep disturbance, and fatigue in children with leukemia and their parents: A pilot study. Number 3/May 2006, 33(3), 641-646.
- Glover, T. L., Garvan, C., Nealis, R. M., Citty, S. W., & Derrico, D. J. (2017). Improving end-of-life care knowledge among senior baccalaureate nursing students. *American Journal of Hospice and Palliative Medicine®*, 34(10), 938-945.
- Henoch, I., Bergman, B., Gustafsson, M., Gaston-Johansson, F., & Danielson, E. (2008). Dyspnea experience in patients with lung cancer in palliative care. *European Journal of Oncology Nursing*, 12(2), 86-96.
- Hockenberry-Eaton, M., & Hinds, P. S. (2000, November). Fatigue in children and adolescents with cancer: evolution of a program of study. In *Seminars in Oncology Nursing* (Vol. 16, No. 4, pp. 261-272). WB Saunders.
- Institute of Medicine (US). Committee on the Robert Wood Johnson Foundation Initiative on the Future of Nursing. (2011). *The future of nursing: Leading change, advancing health*. Washington, DC: National Academies Press.
- Karakoç, T. (2008). Kanser hastalarında yorgunluk ve hemşirelik bakımı. *Fırat Sağlık Hizmetleri Dergisi*, 3(8), 99-118.
- Keilani, M., Kainberger, F., Patariaia, A., Hasenöhl, T., Wagner, B., Palma, S., ... & Crevenna, R. (2019). Typical aspects in the rehabilitation of cancer patients suffering from metastatic bone disease or multiple myeloma. *Wiener Klinische Wochenschrift*, 131, 567-575.
- Kouatly, I. A., Nassar, N., Nizam, M., & Badr, L. K. (2018). Evidence on nurse staffing ratios and patient outcomes in a low-income country: Implications for future research and practice. *Worldviews on Evidence-Based Nursing*, 15(5), 353-360.

Kudubeş, A. A. (2014). Cancer-related fatigue of child and nursing care. *Turkish Journal of Oncology*, 29(3).

Marć, M., Bartosiewicz, A., Burzyńska, J., Chmiel, Z., & Januszewicz, P. (2019). A nursing shortage—a prospect of global and local policies. *International nursing review*, 66(1), 9-16.

Miller, M., & Kearney, N. (2001). Nurses' knowledge and attitudes towards cancer-related fatigue. *European Journal of Oncology Nursing*, 5(4), 208-217.

Moore, S. (2005). *Oncology Advanced Practice Nurse*. Cancer Nursing. Sudbury: Jones and Barlett, 1771.

Neuss, M. N., Gilmore, T. R., Belderson, K. M., Billett, A. L., Conti-Kalchik, T., Harvey, B. E., ... & Polovich, M. (2016). 2016 updated American Society of Clinical Oncology/Oncology Nursing Society chemotherapy administration safety standards, including standards for pediatric oncology. *Journal of oncology practice*, 12(12), 1262-1271.

Pearce, J. D. (1998). Alterations in mobility, skin integrity and neurologic status. *Core curriculum for oncology nursing*, 197-206.

Piñeros, M., Mery, L., Soerjomataram, I., Bray, F., & Steliarova-Foucher, E. (2021). Scaling up the surveillance of childhood cancer: a global roadmap. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute*, 113(1), 9-15.

Rosenbaum, E. H., Piper, B., Dodd, M., Dzibur, K., & Glover, M. (2013). *The Fatigue Reduction and Management For The Primary Side-Effect Of Cancer Therapy*, 2003.

Rosenzweig, M. Q., Kota, K., & van Londen, G. (2017, November). Interprofessional management of cancer survivorship: new models of care. In *Seminars in oncology nursing* (Vol. 33, No. 4, pp. 449-458). WB Saunders.

Serçekuş, P., Besen, D. B., Günüşen, N. P., & Edeer, A. D. (2014). Experiences of family caregivers of cancer patients receiving chemotherapy. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*.

Society, O. (2020, January). ONS Staffing Position Statement: Ambulatory Treatment Centers. In *Oncology nursing forum* (Vol. 47, No. 1, pp. 15-16).

Stenberg, U., Ruland, C. M., & Miaskowski, C. (2010). Review of the literature on the effects of caring for a patient with cancer. *Psycho-oncology*, 19(10), 1013-1025.

Torre, L. A., Bray, F., Siegel, R. L., Ferlay, J., Lortet-Tieulent, J., & Jemal, A. (2015). *Global cancer statistics, 2012*. CA: a cancer journal for clinicians, 65(2), 87-108.

Ünlü, H., Karadağ, A., TAŞKIN, L., & Terzioğlu, F. (2010). Roles and Functions of Carried Out by the Oncology Nurses. *Turkish Journal of Research & Development in Nursing/Hemşirelikte Araştırma Geliştirme Dergisi*, 12(1), 13-28.

Wagoner, C. W., Lee, J. T., & Battaglini, C. L. (2021). Community-based exercise programs and cancer-related fatigue: a systematic review and meta-analysis. *Supportive Care in Cancer*, 29, 4921-4929.

Yates, P., Baker, D., Barrett, L., Christie, L., Dewar, A. M., Middleton, R., ... & Bennetto, G. (2002). Cancer nursing research in Queensland, Australia: barriers, priorities, and strategies for progress. *Cancer Nursing*, 25(3), 167-180.

Yılmaz, D. A. (2021). Sedanter davranış ve bilişsel fonksiyon. *Maltepe Tıp Dergisi*, 13(2), 74-81. <https://doi.org/10.35514/mtd.2021.52>

Yılmaz, D. A. (2023). Teknoloji: Fiziksel Aktivitenin Teşvikinde Yeni Bir Adım. *Kafkas Üniversitesi Spor Bilimleri Dergisi*, 2(2), 11-28.

Yildirim, M. S., Yildiz, M., & Okyar, G. (2020). Investigation of the relationship between fear and fate of breast cancer in women over 40. *Aegean Journal of Obstetrics and Gynecology*, 2(3), 53-57.

Yildiz, M., Elkoca, A., Gomes, R. F., Yildirim, M. S., Yılmaz, D. A., Solmaz, E., ... & Atay, M. E. (2023). Women's health belief levels towards breast cancer: Example of three countries. *Aegean Journal of Obstetrics and Gynecology*, 5(1), 19-25.

Yildiz, M., Yildirim, M. S., Sarpdağı, Y., & Okyar, G. (2021). Investigation of the Relationship Between Altruism Levels of Terminal Patients' Relatives and their Ego Status Based on Transactional Analysis. *Turkish Journal of Internal Medicine*, 3(2), 40-48.

Çocuklarda Kardiyojenik Senkop ve Güncel Yaklaşımlar

Ali ORGUN¹

Giriş

Senkop ani gelişen postural tonus kaybıyla ortaya çıkan, kısa süren ve kendiliğinden düzelen bir bilinç kaybı durumudur.(Kapoor, 2000) Çocuklarda sık görülen acil durumlardan biri olan senkop, çocuk acil servis başvurularının yaklaşık %1'ini oluşturur.(Hurst et al., 2015) Çocukların yaklaşık % 30'u 18 yaşından önce en az bir kez senkop atağı yaşayabilmektedir.(Lewis & Dhala, 1999)

Senkop geçici serebral hipoperfüzyon sebebiyle oluşur ve genellikle etyolojiye göre sınıflandırılmaktadır. Otonomik (vazovagal), nörolojik, kardiyojenik, metabolik ve psikojenik gibi senkop etyolojik sınıflara ayrılmıştır. Vazovagal (nörokardiyojenik) senkop çocuklarda en sık görülen senkop türü olup pediatrik senkop olgularının yaklaşık % 80'ini oluşturmaktadır. Kardiyak kökenli senkop ise olguların yaklaşık % 1-5'inde görülür ve etiyolojide önceden bilinen ya da yeni tanı konulan kardiyak nedenlerin olduğu bildirilmiştir.(Bo et al., 2009; Massin et al., 2004; Yılmaz et al., 2014; Zhang et al., 2009) Kardiyojenik kökenli senkop nedenleri arasında özellikle aritmiler, kardiyomyopiler, kanalopatiler, edinsel kalp hastalıkları veya doğuştan kalp hastalıkları yer alır.

Kardiyojenik senkop daha nadir görülmesine rağmen, yüksek tekrarlama oranına sahip olması ve nörokardiyojenik senkoba göre daha ciddi morbidite ve mortalite sebebi olabilmesi nedeniyle önemlidir. Bu nedenle çocuk acil servise senkop ile başvuran hastaların senkop etyolojisinde kardiyak nedenli senkop ile ve kardiyak dışı senkoplar arasında ayırım yapmak önemlidir. Hangi hastanın kardiyak bir neden için daha yüksek risk altında olduğu ve nihayetinde hangi hastanın kapsamlı bir kardiyolojik değerlendirmeye ihtiyaç duyabileceği ayırt edilmeye çalışmak önemlidir.(Shen et al., 2017) Bu bölümde çocuklarda kardiyojenik senkop nedenleri ve tanısal süreçte yer alan güncel yaklaşımlar kısa başlıklar halinde anlatılacaktır.

Kardiyojenik senkop etyolojisi

Kardiyojenik senkop etiyolojisinde önceden bilinen ya da yeni tanı konulan kardiyak birçok neden yer alabilir. Kardiyojenik senkop etyolojisinde yer alan bu nedenler tablo 1 de sıralanmış olup burada kısa kısa başlıklar halinde tartışılacaktır.

¹ Çocuk Kardiyolojisi, Adana Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Adana

Tablo 1: Kardiyojenik senkop nedenlerinin sınıflandırılması

A. Aritmiler
Bradikardi
Supraventriküler taşikardiler
• Preeksitasyon sendromu (Wolff-Parkinson-White sendromu)
Ventriküler taşikardiler
• Uzun QT sendromu • Katekolaminerjik polimorfik ventriküler taşikardi • Brugada sendromu • Konjenital kısa QT sendromu
B. Yapısal kalp hastalıkları
• Doğuştan kalp hastalığı • Hipertrofik kardiyomiyopati • Dilate kardiyomiyopati • Aritmojenik sağ ventriküler kardiyomiyopati • Valvüler kapak darlıkları • Pulmoner hipertansiyon
C. Akut miyokardit
D. Postural taşikardi sendromu

A.Aritmiler

Kardiyojenik senkop etiyolojisinde en sık görülen nedenlerden biri aritmilerdir. Ancak aritmi varlığı her zaman senkop nedeni olmayabilir. Örneğin sporcu genç bir hastada senkop olmaksızın sinüs bradikardisi görülebilmektedir. Senkop öncesi çarpıntı hissi olması ya da efor sırasında gelişen senkop öyküsü ile gelen hastada öncelikle aritmiler akla gelebilir. Senkop nedeni olabilen kardiyak aritmiler yapısal kalp hastalığı olan hastalarda görülebildiği gibi yapısal kalp hastalığı olmayan hastalarda ise elektrolit bozukluğu, çeşitli ilaçlar ya da toksinlerin alımı ya da genetik nedenli olarak görülebilmektedir. Aritmi etiyolojisinin hızlı bir şekilde tanımlanması tedavi ve prognoz açısından önemlidir. Senkop ile gelen hastada aritmiden şüphelenildiğinde ilk yapılacak inceleme EKG olup bu hastalara daha ileri incelemeler de gerekebilir. Aritmiler bradikardi, supraventriküler taşikardi veya ventriküler taşikardi şeklinde görülebilmektedir.

Bradikardi

Bradikardi kalp atış hızının yaşa göre normal aralığın altında olması olarak tanımlanır. Çocuklarda genellikle izole bradikardinin neden olduğu senkop nadir görülürken özellikle hasta sinüs sendromu veya ileri derece AV bloklara bağlı gelişen bradikardi senkop nedeni

olabilmektedir.(Strickberger et al., 2006) Çocuklarda senkop nedeni olabilecek diğer bradikardi nedenleri ise opere edilen veya edilmeyen konjenital kalp hastalığı varlığı, hipervagatoni, hipotiroidizm, bazı ilaçlar (beta blokerler) veya toksinlerin alımı yer alır.(Kleinman et al., 2010)

Supraventriküler taşikardiler

Supraventriküler taşikardi klinikte sıklıkla çarpıntı, baş dönmesi, halsizlik hissi yapmasına rağmen çocuk ve gençlerde daha nadir bir başvuru bulgusu olarak senkop görülebilir.(Cain et al., 2013) Supraventriküler taşikardisi olup senkop ile gelen çocuklarda preeksitasyon sendromu (Wolff-Parkinson-White gibi) altta yatan bir neden olabilir.(Paul et al., 1990) Wolff-Parkinson-White sendromu hastaların EKG'sinde delta dalgasıyla birlikte preeksitasyon, QRS'de genişleme ve kısa PR aralığı görülür. EKG'sinde preeksitasyon veya dökümente supraventriküler taşikardisi saptanan çocuklar tanısal değerlendirme, risk sınıflandırılması ve tedavisi planlanması açısından çocuk kardiyolojisine yönlendirilmelidir.

Ventriküler taşikardiler

Senkop nedeni olabilecek bir aritmiden şüphelenildiğinde ventriküler taşikardi supraventriküler taşikardiden daha yüksek bir olasılık olarak görüldüğü akılda tutulmalıdır.(Shen et al., 2017) Ventriküler aritmiler çocuklarda senkop olabileceği gibi ani kardiyak ölüm nedeni de olabilmektedir. Ventriküler taşikardiler sıklıkla yapısal kalp hastalarında geç dönemde görülebildiği gibi, genetik ve edinsel sebeplere bağlı olarak da gelişebilir. Senkop nedeni olabilecek genetik kökenli ventriküler taşikardilerden en iyi bilinenleri uzun QT sendromu, katekolaminerjik polimorfik ventriküler taşikardi, Brugada sendromu, konjenital kısa QT sendromudur.(Walsh & Cecchin, 2007)

Uzun QT sendromu: Senkopla başvuran bir hastada QTc'nin 480 ms den büyük olmasıyla uzun QT sendromu tanısı konulabilmektedir.(Priori et al., 2013) Uzun QT sendromu hastalarında senkop genellikle efor sırasında aritmik (polimorfik ventriküler taşikardi) bir olay sonucu ortaya çıkabilmektedir. Kalp durması veya ani kardiyak ölüm ile sonlanabildiği için uzun QT sendromu hastaların tanı ve tedavisi büyük önem taşımaktadır.(Horner et al., 2010) Uzun QT genetik nedenli olabildiği gibi elektrolit bozukluğu (hipokalemi, hiperkalemi, hipokalsemi veya hipomagnezemi), ilaç kullanımı gibi edinsel nedenler kaynaklı oluşabilir. Hastaların öyküsü, fizik muayenesi ve laboratuvar bulguları edinsel ve genetik nedenli uzun QT sendromu ayırımını yapacak şekilde olmalıdır. Hastada sensörinöral sağırılık, ailede ani kardiyak ölüm veya aritmi öyküsü genetik kökenli uzun QT sendromu lehine bulgulardandır. Bu hastalara efor içeren aktivitelerden ve QT aralığını uzatan ilaçlardan kaçınılması önerilmelidir.(Priori et al., 2013)

Katekolaminerjik polimorfik ventriküler taşikardi: Katekolaminerjik polimorfik ventriküler taşikardisi olan çocuklar, tipik olarak egzersiz veya duygusal stresin tetiklediği ventriküler taşikardi (VT) veya ventriküler fibrilasyona (VF) bağlı senkop veya kardiyak arrest ile başvururlar.(Hayashi et al., 2009) Bu hastaların geçirdiği senkop atağı nöbet ile karıştırılabilir ve hatta epilepsi tedavisi başlanabilir. Birçok genetik mutasyon tanımlanmıştır. EKG' de VT morfolojisi, atımdan atıma sürekli olarak değişebilir (polimorfik) veya bidirectional (çift yönlü) VT olarak görünebilir.(Priori et al., 2002) Bu olgularda egzersiz testi ile VT indüklenebilir.

Brugada sendromu: Brugada sendromu genç yaşlardaki hastalarda altta yatan bilinen bir kalp hastalığı ya da elektrolit bozukluğu olmadan gelişen ventrikül aritmisi ve ani ölüm gelişmesi ile karakterize genetik geçişli bir hastalıktır. Etyolojisinden miyokardda yer alan sodyum kanalları ile ilişkili gen mutasyonları sorumlu tutulmuştur. Erkeklerde kadınlardan 7-8 kat daha sık görülen Brugada sendromu klinik bulguları arasında çarpıntı, ritim bozuklukları, senkop ve ani ölüm yer alır. Brugada sendromunda klinik bulgular uykuda meydana gelebildiği için tek bulgusu gece nefes darlığı şeklinde de olabilir.(Gourraud et al., 2017) Klinik bulguları sıklıkla 30-40 'lı yaşlarda ortaya çıksa da ateş yüksekliği dönemlerinde sodyum kanalları etkilenebileceği için semptomlar çocukluk döneminde de görülebilir hatta ani kardiyak ölüm ilk bulgu olabilir. Tanıda tipik EKG bulguları olarak V1- V3 derivasyonlarda kalıcı ST segment yükselmesi görülür. Senkop ile gelen hastalarda beraberinde ritm bozukluğu öyküsü, özellikle gece nefes darlığı olması, EKG bulgularının varlığında ya da ailede ani ölüm öyküsü olduğunda Brugada sendromundan şüphelenilmelidir.(Gourraud et al., 2017)

Konjenital kısa QT sendromu: Kısa QT sendromu, QTc aralığının ≤ 340 ms olduğu, nadir görülen genetik bir hastalıktır. Uzun QT sendromuna göre çok daha nadir görülse de kısa QT sendromunun da ani kardiyak ölüm ve senkop ile ilişkisi daha çok olgu sunumları şeklinde bildirilmiştir.(Gussak et al., 2000)

B.Yapısal kalp hastalıkları

Senkop, onarılmış veya onarılmamış zeminde yapısal kalp hastalığı olan hastalarda özellikle efor sırasında aritmi veya düşük kalp debisine bağlı görülebilmektedir.

Doğuştan kalp hastalıkları: Doğuştan kalp hastalığı olan hastalar altta yatan hastalığa bağlı veya daha önce geçirmiş olduğu palyatif veya düzeltici ameliyatın bir sonucu olarak senkop atağı geçirebilirler. Bu senkop atağı hemodinamik veya aritmik bir sebep sonucu gelişmiş olabilir. Aritmiler supraventriküler, nodal (AV blok) veya ventriküler kaynaklı olabilmektedir. Özellikle Fallot tetralojisi, büyük arterlerin transpozisyonu, Ebstein anomalisi, sol ventrikül çıkış yolu obstrüksiyonları gibi doğuştan kalp hastalıklarında ritm bozuklukları daha çok görülmektedir.(Khairy et al., 2014) Opere Fallot tetralojisi sonrası ventriküler taşikardi prevalansı %3 ila %14 arasında bildirilmiştir.(Kumar et al., 2015; Shen et al., 2017)

Hipertrofik kardiyomiyopati: Hipertrofik kardiyomiyopati hastalarında efor sırasında senkop veya ani kardiyak ölüm görülebilmektedir.(Brignole et al., 2023) Sol ventrikülün asimetrik hipertrofisi sonucu yetersiz kalp debisine sebep olan sol ventrikül çıkış yolu obstrüksiyonu, efor sırasında iskemi ve aritmi senkopa veya ani ölüme yol açabilir. Hipertrofik kardiyomiyopati gençlerde spora bağlı ani ölümün yaygın bir nedenidir.

Dilate kardiyomiyopati: Dilate kardiyomiyopati enfeksiyonlar, genetik ve metabolik hastalıklar gibi birçok nedenin sebep olduğu; bir veya her iki ventrikülün dilatasyonu ve kasılmasının bozulması ile sonuçlanan bir kardiyomiyopatidir.(Luk et al., 2009) Hastalarda sistolik fonksiyon bozukluğu vardır ve ciddi kalp yetmezliği gelişebilir. Dilate kardiyomiyopati olgularında senkop nispeten nadir bir bulgudur ve senkop gelişiminden çoğunlukla kardiyak nedenler (aritmiler ve ileti bozuklukları) sorumludur.(Rami et al., 2016) Hastalığın herhangi bir aşamasında ventriküler aritmiler sonucunda ani ölüm meydana gelebilir.

Aritmojenik sağ ventriküler kardiyomiyopati: Aritmojenik sağ ventriküler kardiyomiyopati (ARVC), gençlerde ve sporcularda ani ölüme neden olan, nadir görülen kalıtsal bir kalp kası hastalığıdır. ARVC'nin yaygın klinik belirtileri arasında çarpıntı, göğüs ağrısı, nefes darlığı, senkop ve ani kardiyak ölüm yer alır.(Marcus et al., 2010) ARVC, senkoba da yol açabilen ventriküler aritmilerin kalıtsal, önemli ve sıklıkla gözden kaçırılan bir etiyolojisidir.(Camm et al., 2013) Prekordiyal EKG derivasyonlarında epsilon dalgası görülmesi, kardiyak MRG 'da anevrizmatik sağ ventrikül serbest duvarı görülmesi tanıyı doğrulamaya yardımcı olur.

Valvüler kapak darlıkları: Aort darlığı olan hastalar efor sırasında senkop yaşayabilirler. Kalp debisinin artırılıp sürdürülememesi nedeniyle mekanizma genellikle aritmik değil hemodinamiktir.(Nishimura et al., 2014) Ciddi aort stenozu ve senkobu olan hastalarda, senkobun diğer nedenleri de dikkate alınıp dışlandıktan sonra aort kapak replasmanı önerilmektedir.(Shen et al., 2017)

Pulmoner hipertansiyon: İdiyopatik veya doğuştan kalp hastalığı ile ilişkili pulmoner hipertansiyonu olan çocuklarda senkop görülmektedir. Pulmoner hipertansiyonu olan çoğu hasta başlangıçta asemptomatiktir veya yorgunluk, efor dispnesi ve göğüs ağrısı ile başvurabilir.(Simonneau et al., 2019) Pulmoner hipertansiyonu olan doğuştan kalp hastalığında senkop görülmesi hastalığın genelde ileri evresinde olduğunu gösterir, ciddiye alınmalı ve acil değerlendirme yapılmalıdır.(Humbert et al., 2022)

C.Akut miyokardit

Akut miyokarditli hastalarda ventriküler disfonksiyon veya aritminin sonucu olarak senkop meydana gelebilir.(Ghelani et al., 2012) Akut myokardit etyolojisinden genellikle koksaki A, B ve adenovirüs enfeksiyonları sorumludur. Troponin yüksekliği, EKG'de akut miyokard hasarı ve aritmiyi düşündüren bulgular olması, ekokardiyografide altta yapısal kalp hastalığı olmaksızın ventriküler fonksiyon bozukluğu olması ayırıcı tanıda önemlidir.(Canter & Simpson, 2014)

D.Postural taşikardi sendromu

Postural taşikardi sendromu (POTS), arteryal hipotansiyon olmadan ayakta iken kalp hızında aşırı bir artış olması (çocuklarda ve ergenlerde başlangıca göre dakikada >40 atım/dk) ile karakterize edilen bir ortostatik intolerans biçimi olarak tanımlanır.(Freeman et al., 2011) POTS, genç kızlar arasında daha sık görülmektedir. Sıklıkla yorgunluk, çarpıntı, anksiyete, baş dönmesi gibi belirtiler göstermesine karşın hastaların ilk semptomu senkop olabilir.(Boris & Moak, 2022) Tanı için 10 dakika ayakta durma testi uygulanır. Hastanın başlangıçta en az 5 dakikalık sırtüstü dinlenmeden sonra kalp hızı ve kan basıncı ölçülmeli ve on dakika ayakta kaldıktan sonra ölçüm tekrarlanmalıdır. POTS için Tilt masa testi de kullanılabilir.

Senkoplu olgunun değerlendirilmesi

Senkop ile başvuran çocuk hastaların değerlendirilmesinde etyolojide kardiyak nedenli senkop ile ve kardiyak dışı senkoplar arasında ayırım yapmak önemlidir. Bu ayırımın yapılmasında gereken tanısal değerlendirmenin yapılabilmesi için ilk basamakta ayrıntılı bir öykü alınması ve özenli bir fizik muayene yapılması yeralır.(Shen et al., 2017) Hangi hastanın kardiyak bir neden için daha yüksek risk altında olduğu ve nihayetinde hangi hastanın kapsamlı bir kardiyolojik değerlendirmeye ihtiyaç duyabileceği ayırt edilmeye çalışılmalı, böylece saptanan kardiyak patolojiye göre gereken yaklaşımlar yapılabilmektedir.

Senkop ayırıcı tanısını yapabilmek için bazı senkop skorlama sistemleri geliştirilmiştir. Özellikle kardiyak ve kardiyak dışı etyolojileri ayırt etmek amacıyla Del Rosso ve arkadaşları tarafından “the evaluation of guidelines in syncope study” (EGSYS) sınıflaması geliştirilmiştir. Tablo2 ‘de verilen bu skorlama-sınıflama altı klinik parametre içerir: anormal EKG ve/veya kalp hastalığı, çarpıntı, efor sırasında senkop, sırtüstü pozisyonda senkop, hızlandırıcı ve/veya hazırlayıcı faktörler ve otonomik prodromlar. Del Rosso ve ark. EGSYS skorunun kardiyak tanısı için duyarlılığının ve özgüllüğünün sırasıyla %92 ve %69 olduğunu bildirmişlerdir.(Del Rosso et al., 2008) Daha sonraki birçok çalışma ile kardiyak senkobu kardiyak dışı senkopdan ayırmada EGSYS skorunun kabul edilebilir bir ayrımcılığa sahip olduğu gösterilmiştir.(Li et al., 2023) Klinik uygulamada EGSYS skoru her ne kadar kardiyak senkoplu çocukları doğru bir şekilde tanımlamalarına yardımcı olsa da çocuklara özgü daha duyarlı ve özgüllüğü yüksek skorlama sistemleri geliştirilebilir.

Öykü ve fizik muayene:

Senkop ile başvuran tüm çocuk hastaların ayrıntılı tıbbi ve aile öyküsü sorgulanmalı, fizik muayenesi detaylıca yapılmalıdır. Öykü ve fizik muayenenin kardiyak nedenlere bağlı gelişen senkop tanısı için %95 oranında duyarlı olduğu gösterilmiştir.(Yılmaz et al., 2014) Senkop geçiren çocuklarda etyolojide kardiyak bir şüphe uyandıran risk faktörleri arasında prodromal semptomların olmaması, bilinç kaybından önce çarpıntı varlığı, uzun süreli ayakta durma olmaması, egzersiz sırasında veya işitsel ya da duygusal tetikleyiciler sonrasında gelişen senkop, aritmiye neden olabilecek ilaç ya da gıda alımı öyküsü, doğuştan kalp hastalığı öyküsü, ailede ani kardiyak ölüm ve ailede genetik ritm bozukluğu olması yer alır. Özellikle küçük çocukların semptomları açıkça ifade edemeyecekleri unutulmamalıdır. Senkop sırasında çocuğu gören kişilerden de anamnez alınmalıdır. Efor sırasında gelişen senkop ciddi ritm bozukluklarının (uzun QT, CVPT) göstergesi olabilir. Fizik muayenesinde kardiyak üfürüm duyulması, göğüs kafesinde cerrahi skar olması, hiperpne ya da siyanozun eşlik etmesi gibi bulguların varlığı kardiyak kökenli senkop lehine bulgulardır.

Laboratuvar ve görüntüleme tetkikleri

Elektrokardiyogram

Elektrokardiyogram ulaşılması kolay olan, hasta başında kolayca yapılabilen ve değerli bilgiler veren basit bir testtir. Senkop ile gelen tüm pediatrik hastalara 12 derivasyonlu EKG çekilmelidir. EKG altta yatan kardiyak anomalilerin değerlendirilmesinde önemli bilgiler sağlar.(Zhang et al., 2009) Wolff Parkinson-White sendromunun göstergesi olan kısa PR ve delta dalgası, Uzun QT sendromu tanısı için uzun QT aralığının varlığı, atriyoventriküler blok, sol ventrikül hipertrofisi, sağ ventrikül hipertrofisi, ventriküler veya supraventriküler ekstra atım gibi kardiyovasküler hastalığa ait bulgular ve ipuçları EKG ile saptanabilir.(Zhang et al., 2009) Anormal EKG bulgusu saptanan hastalara ileri kardiyak incelemeler gerekebilir. Kardiyak senkop geçiren hastalarda yapılan bir çalışmada olguların %22’sinde anormal EKG bulgusu saptanmış olup başka bir çalışmada ise senkop ile başvuran hastaların sadece %5,9’una ikinci adım kardiyojenik senkop değerlendirmesine ihtiyacı olduğu bildirilmiştir.(Ritter et al., 2000; Zhang et al., 2009)

Ekokardiyografi

Senkop hastalarında transtorasik ekokardiyografi yapısal kalp hastalığından şüpheleniliyorsa yararlı olabilir. Ekokardiyografinin senkopta tanılmal değeri %1-%12 oranında değıştiğı bildirilmektedir. Senkop nedeni olabilecek doğuştan kal hastalığı, kapak bozuklukları (aort veya pulmoner kapak stenozu), kardiyomiyopatiler, sol ventrikül fonksiyonu hakkında bilgi sağılar. Senkop ile gelen hastaların değerdendirilmesinde öykü, fizik muayene veya EKG dahil olmak üzere ilk değerdendirilmede kardiyak etiyolojiden şüphelenilmedikçe, rutin kardiyak görüntülemenin yararlı olmadığı bildirilmektedir.(Shen et al., 2017) Birçok çalışmada ekokardiyografide mitral kapak prolapsusu, hafif mitral yetmezlik, atriyal septal defekt gibi senkop nedeni olmayan yapısal kalp hastalıkları tespit edildiğı bildirilmiştir.(Ritter et al., 2000; Yılmaz et al., 2014)

24 saatlik Holter monitörizasyonu

Holter kalp ritim bozukluklarını tespit etmek için kullanılan bir tür taşınabilir EKG cihazı olup böylece kişinin kalp atışlarının belirli bir süre boyunca (genellikle 24 ila 48 saat) ve devamlı bir şekilde kaydedilmesi sağılanır. Holter monitörizasyonunun kalp hastalıklarında %5-15 oranında etkili olduğı bildirilirken senkop geçiren hastalarda ise Holter monitorizasyonu ile %5-10 oranında tanı konulabilmektedir.(Hegazy & Lotfy, 2007) Çarpıntı şikayeti olan senkop hastalarında Holter monitörizasyonu yapılabilir. Holter monitörizasyonu ile semptomatik erken atriyal atımlar veya semptomatik prematür ventriküler atımlar sıklıkla saptanır. Sürekli olmayan veya sürekli ventriküler veya supraventriküler aritmiler saptanırsa, aritminin tedavisi yapılabilir. Holter monitörizasyonu ile sinüs node disfonksiyonu, intermittan WPW sendromu gösterilebilir. Ancak genellikle senkop tipik olarak günde bir kereden daha az meydana geldiğı için daha uzun süreli izlemeler bu amaç için çok daha etkilidir.

Olay kaydedici (event recorder)

Olay kaydedici cihazlar aralıklı olan çarpıntının tanı ve yönetiminde 24 saatlik Holter monitörizasyonun yerini almıştır. Olay kaydediciler bize 2-4 hafta arasında tekrarlama olasılığı yüksek spontan semptomlar için fayda sağılar.(Shen et al., 2017) Bu cihazlar 7 ila 30 gün arasında hastada takılı kalırlar ve yalnızca hasta monitörü manuel olarak etkinleştirdikten sonra önceki ve sonraki birkaç dakika için verileri kaydederler. Çoğı cihazda, ritim hızlı veya çok yavaş hız kriterlerini karşılıyorsa, cihazın bir aritmiyi otomatik olarak kaydettiğı, sakladığı ve iletteğı bir otomatik tetikleme modu vardır. Başka bir harici kardiyak olay kaydedici türü ise hasta üzerinde sürekli olarak takılı kalmaz ancak hasta tarafından taşınır. Hastada semptomlar olduğıunda cihaz hasta tarafından aktifleştirilip kalp üzerine konur ve böylece cihaz tarafından iletimlerin kaydedilmesi sağılanır. Bu ikinci tür olay kaydedici cihazların en büyük dezavantajı bu cihazlar ile semptom anındaki birkaç dakikalık veri kaydedilebilir ancak aritmi başlangıcı gözden kaçabilir.

Tilt masa testi

Tilt masa testi sırtüstü pozisyondan dik pozisyona getirilen postüral bir değışikliğe vazovagal tepkinin duyarlılığını değerdendirmek için kullanılan ortostatik bir stres testidir. Tilt masa testinde hasta hareket eden bir masaya yatırılırlar ve yatışın ardından genellikle yaklaşık 30-45 dakika boyunca 70-80 derecelik bir eğimde yatması sağılanır. Bu esnada belirli

periyotlarla hastanın nabız ve tansiyon değerleri takip edilir. Pozitif yanıt, bradikardi (daha az sıklıkla asistoli) olan veya olmayan hipotansiyonla ilişkili indüklenabilir presenkop veya senkop olarak tanımlanır. Tilt manevrasına verilen hemodinamik yanıt kardiyoinhibitör, vazodepresör veya karışık bir yanıt olup olmadığını belirler. Tilt masa testi, açıklanamayan vazovagal senkop şüphesi olan hastalarda, konvulsif senkop epilepsi ayırımında kullanılabilir. Literatürde tilt masa testinin tanısal değerinin %20 ile %90 arasında değiştiği bildirilmiş olsa da son zamanlarda senkopu olan çocukların tanısındaki rolünün giderek azaldığı bildirilmiştir.(Shen et al., 2017)

Tablo 2: EGSYS skorlaması (the evaluation of guidelines in syncope study)

Anormal EKG ve/veya yapısal kalp hastalığı	+3
Çarpıntı	+4
Efor sırasında senkop	+3
Sırtüstü pozisyonda senkop	+2
Hızlandırıcı ve/veya hazırlayıcı faktörler	-1
Otonom nörovegetatif prodrom	-1
Skorun ≥ 3 olması, yüksek kardiyak senkop riskini gösterir.	

Sonuç

Senkop çocuklarda birçok sebebe bağlı olarak gelişebilen ve sık görülen acil durumlardan biridir.(Hurst et al., 2015) Çocuklarda ve ergenlerde en sık görülen senkop türü vazovagal senkop olup çoğunlukla iyi huyludur. Kardiyak senkop ise çok daha nadir görülse de özellikle yaşamı tehdit eden aritmi veya yapısal kalp hastalığının neden olduğu durumlarda, yüksek ani kardiyak ölüm riski veya diğer olumsuz olaylarla ilişkili olabilir. Bu nedenle kardiyak kökenli senkopların erkenden tanınması ve acil hastalığa özgü tedavinin yapılması çok önemlidir. Özellikle kardiyak ve kardiyak dışı etyolojileri ayırt etmek amacıyla geliştirilen EGSYS skorunun kardiyak etyoloji tanısı için duyarlılığının ve özgüllüğünün yüksek olduğu bildirilmiş olsa da çocuklara özgü duyarlılığı ve özgüllüğü daha yüksek skorlama sistemleri geliştirilebilir.

KAYNAKÇA

- Bo, I., Carano, N., Agnetti, A., et al. (2009). Syncope in children and adolescents: a two-year experience at the Department of Paediatrics in Parma. *Acta Biomed*, 80(1), 36-41.
- Boris, J. R., & Moak, J. P. (2022). Pediatric Postural Orthostatic Tachycardia Syndrome: Where We Stand. *Pediatrics*, 150(1). doi:10.1542/peds.2021-054945
- Brignole, M., Cecchi, F., Anastasakis, A., et al. (2023). Syncope in hypertrophic cardiomyopathy (part II): An expert consensus statement on the diagnosis and management. *Int J Cardiol*, 370, 330-337. doi:10.1016/j.ijcard.2022.10.153
- Cain, N., Irving, C., Webber, S., et al. (2013). Natural history of Wolff-Parkinson-White syndrome diagnosed in childhood. *Am J Cardiol*, 112(7), 961-965. doi:10.1016/j.amjcard.2013.05.035
- Camm, C. F., James, C. A., Tichnell, C., et al. (2013). Prevalence of atrial arrhythmias in arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy. *Heart Rhythm*, 10(11), 1661-1668. doi:10.1016/j.hrthm.2013.08.032
- Canter, C. E., & Simpson, K. E. (2014). Diagnosis and treatment of myocarditis in children in the current era. *Circulation*, 129(1), 115-128. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.113.001372
- Del Rosso, A., Ungar, A., Maggi, R., et al. (2008). Clinical predictors of cardiac syncope at initial evaluation in patients referred urgently to a general hospital: the EGSYS score. *Heart*, 94(12), 1620-1626. doi:10.1136/hrt.2008.143123
- Freeman, R., Wieling, W., Axelrod, F. B., et al. (2011). Consensus statement on the definition of orthostatic hypotension, neurally mediated syncope and the postural tachycardia syndrome. *Clin Auton Res*, 21(2), 69-72. doi:10.1007/s10286-011-0119-5
- Ghelani, S. J., Spaeder, M. C., Pastor, W., et al. (2012). Demographics, trends, and outcomes in pediatric acute myocarditis in the United States, 2006 to 2011. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*, 5(5), 622-627. doi:10.1161/CIRCOUTCOMES.112.965749
- Gourraud, J. B., Barc, J., Thollet, A., et al. (2017). Brugada syndrome: Diagnosis, risk stratification and management. *Arch Cardiovasc Dis*, 110(3), 188-195. doi:10.1016/j.acvd.2016.09.009
- Gussak, I., Brugada, P., Brugada, J., et al. (2000). Idiopathic short QT interval: a new clinical syndrome? *Cardiology*, 94(2), 99-102. doi:10.1159/000047299
- Hayashi, M., Denjoy, I., Extramiana, F., et al. (2009). Incidence and risk factors of arrhythmic events in catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia. *Circulation*, 119(18), 2426-2434. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.108.829267
- Hegazy, R. A., & Lotfy, W. N. (2007). The value of Holter monitoring in the assessment of pediatric patients. *Indian Pacing and Electrophysiology Journal*, 7(4), 204.
- Horner, J. M., Kinoshita, M., Webster, T. L., et al. (2010). Implantable cardioverter defibrillator therapy for congenital long QT syndrome: a single-center experience. *Heart Rhythm*, 7(11), 1616-1622. doi:10.1016/j.hrthm.2010.08.023
- Humbert, M., Kovacs, G., Hoeper, M. M., et al. (2022). 2022 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eur Heart J*, 43(38), 3618-3731. doi:10.1093/eurheartj/ehac237

Hurst, D., Hirsh, D. A., Oster, M. E., et al. (2015). Syncope in the Pediatric Emergency Department - Can We Predict Cardiac Disease Based on History Alone? *J Emerg Med*, 49(1), 1-7. doi:10.1016/j.jemermed.2014.12.068

Kapoor, W. N. (2000). Syncope. *N Engl J Med*, 343(25), 1856-1862. doi:10.1056/NEJM200012213432507

Khairy, P., Van Hare, G. F., Balaji, S., et al. (2014). PACES/HRS expert consensus statement on the recognition and management of arrhythmias in adult congenital heart disease: developed in partnership between the Pediatric and Congenital Electrophysiology Society (PACES) and the Heart Rhythm Society (HRS). Endorsed by the governing bodies of PACES, HRS, the American College of Cardiology (ACC), the American Heart Association (AHA), the European Heart Rhythm Association (EHRA), the Canadian Heart Rhythm Society (CHRS), and the International Society for Adult Congenital Heart Disease (ISACHD). *Can J Cardiol*, 30(10), e1-e63. doi:10.1016/j.cjca.2014.09.002

Kleinman, M. E., Chameides, L., Schexnayder, S. M., et al. (2010). Part 14: pediatric advanced life support: 2010 American Heart Association Guidelines for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care. *Circulation*, 122(18 Suppl 3), S876-908. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.110.971101

Kumar, S., Tedrow, U. B., & Triedman, J. K. (2015). Arrhythmias in Adult Congenital Heart Disease: Diagnosis and Management. *Cardiol Clin*, 33(4), 571-588, viii. doi:10.1016/j.ccl.2015.07.007

Lewis, D. A., & Dhala, A. (1999). Syncope in the pediatric patient. The cardiologist's perspective. *Pediatr Clin North Am*, 46(2), 205-219. doi:10.1016/s0031-3955(05)70113-9

Li, Y., Liu, J., Wang, M., et al. (2023). Predictive value of EGSYS score in the differential diagnosis of cardiac syncope and neurally mediated syncope in children. *Front Cardiovasc Med*, 10, 1091778. doi:10.3389/fcvm.2023.1091778

Luk, A., Ahn, E., Soor, G. S., et al. (2009). Dilated cardiomyopathy: a review. *J Clin Pathol*, 62(3), 219-225. doi:10.1136/jcp.2008.060731

Marcus, F. I., McKenna, W. J., Sherrill, D., et al. (2010). Diagnosis of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia: proposed modification of the Task Force Criteria. *Eur Heart J*, 31(7), 806-814. doi:10.1093/eurheartj/ehq025

Massin, M. M., Bourguignon, A., Coremans, C., et al. (2004). Syncope in pediatric patients presenting to an emergency department. *J Pediatr*, 145(2), 223-228. doi:10.1016/j.jpeds.2004.01.048

Nishimura, R. A., Otto, C. M., Bonow, R. O., et al. (2014). 2014 AHA/ACC Guideline for the Management of Patients With Valvular Heart Disease: executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*, 129(23), 2440-2492. doi:10.1161/CIR.0000000000000029

Paul, T., Guccione, P., & Garson, A., Jr. (1990). Relation of syncope in young patients with Wolff-Parkinson-White syndrome to rapid ventricular response during atrial fibrillation. *Am J Cardiol*, 65(5), 318-321. doi:10.1016/0002-9149(90)90295-c

Priori, S. G., Napolitano, C., Memmi, M., et al. (2002). Clinical and molecular characterization of patients with catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia. *Circulation*, 106(1), 69-74. doi:10.1161/01.cir.0000020013.73106.d8

Priori, S. G., Wilde, A. A., Horie, M., et al. (2013). HRS/EHRA/APHRS expert consensus statement on the diagnosis and management of patients with inherited primary arrhythmia syndromes: document endorsed by HRS, EHRA, and APHRS in May 2013 and by ACCF, AHA, PACES, and AEPC in June 2013. *Heart Rhythm*, 10(12), 1932-1963. doi:10.1016/j.hrthm.2013.05.014

Rami, A. H., Lucian, M., Dana, P., et al. (2016). Characteristics of syncope in patients with dilated cardiomyopathy. *Indian Heart J*, 68 Suppl 1(Suppl 1), S29-35. doi:10.1016/j.ihj.2015.09.025

Ritter, S., Tani, L. Y., Etheridge, S. P., et al. (2000). What is the yield of screening echocardiography in pediatric syncope? *Pediatrics*, 105(5), e58-e58.

Shen, W. K., Sheldon, R. S., Benditt, D. G., et al. (2017). 2017 ACC/AHA/HRS Guideline for the Evaluation and Management of Patients With Syncope: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *Circulation*, 136(5), e60-e122. doi:10.1161/CIR.0000000000000499

Simonneau, G., Montani, D., Celermajer, D. S., et al. (2019). Haemodynamic definitions and updated clinical classification of pulmonary hypertension. *Eur Respir J*, 53(1). doi:10.1183/13993003.01913-2018

Strickberger, S. A., Benson, D. W., Biaggioni, I., et al. (2006). AHA/ACCF Scientific Statement on the evaluation of syncope: from the American Heart Association Councils on Clinical Cardiology, Cardiovascular Nursing, Cardiovascular Disease in the Young, and Stroke, and the Quality of Care and Outcomes Research Interdisciplinary Working Group; and the American College of Cardiology Foundation: in collaboration with the Heart Rhythm Society: endorsed by the American Autonomic Society. *Circulation*, 113(2), 316-327. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.105.170274

Walsh, E. P., & Cecchin, F. (2007). Arrhythmias in adult patients with congenital heart disease. *Circulation*, 115(4), 534-545. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.105.592410

Yılmaz, Ü., Özdemir, R., Katipoğlu, N., et al. (2014). Çocuklarda Senkop Etiyolojisi, Nörolojik ve Kardiyolojik İncelemelerin Tanıdaki Değeri. *Journal of Pediatric Disease/Cocuk Hastalıkları Dergisi*, 8(2).

Zhang, Q., Du, J., Wang, C., et al. (2009). The diagnostic protocol in children and adolescents with syncope: a multi-centre prospective study. *Acta Paediatr*, 98(5), 879-884. doi:10.1111/j.1651-2227.2008.01195.x

Hipertansiyon

Gülşah YILDIZ DENİZ¹

Giriş

Hipertansiyon, yetişkinlerin yaklaşık %35'ini ve yaşlı nüfusun %90'ını etkileyen en sık görülen kardiyovasküler bozukluklardan biridir (Chobanian & ark., 2003). Hipertansiyonun felç, koroner kalp hastalığı, kalp ve böbrek yetmezliği riskini artırdığı ve hipertansiyonun terapötik olarak azaltılmasının hem morbidite hem de mortaliteyi azalttığı belgelenmiştir (Mancia & ark., 2014). Bu istenmeyen patofizyolojik duruma kapsamlı araştırmalar ve aralıksız klinik ilgi gösterilmesine rağmen, günlük pratikte faydaları sınırlıdır ve bu nedenle iyi kontrol edilen hipertansiflerin sayısı dünya çapında endişe verici derecede düşük kalmaktadır. Bu gerçekler, kardiyologları hipertansif popülasyona yönelik terapötik yaklaşımı optimize etmek için yeni ilaçlar ve yaklaşımlar aramaya zorlamaktadır. Kan basıncının sirkadiyen değişimine saygı gösterilmesi, geleneksel olmayan antihipertansifler ve hipertansiyonun erken evrelerinin tedavisi, hipertansiyon yönetimini iyileştirmenin potansiyel yollarıdır. Bu çalışmada hipertansiyon hastalığının patolojisi, ER stresi ile bağlantısı ele alınmıştır. Ayrıca, hipertansiyon tedavisi için geleneksel tıpta kullanılan bitkiler ve etkilerinin literatür taraması sonucunda derlenmesi amaçlanmıştır.

Hipertansiyon (HP) çok sayıda hastalığa öncülük eden ve birçok organ sistemi üzerine yan etkileri olan toplumda sık rastlanan bir durumdur. Hipertansiyon, her yıl ~ 7,6 milyon ölümden sorumludur ve bu, dünya çapındaki toplam ölümlerin % 13,5'ini oluşturmaktadır (Elliott, WJ. (2007). Prevalansı yüksek olmasına rağmen, hipertansiyonun biyolojik nedeni ile ilgili pek çok tartışma vardır (Staessen, Wang & Thijs, 2001). Kan basıncı, kalp debisi ve toplam periferik direncin ürünüdür. Küçük dirençli arterlerin yapısı ve bunların kan damarı işlevi üzerindeki etkisi, uzun vadeli kan basıncının önemli düzenleyicileridir. Kas arterleri gibi küçük dirençli arterler, ağırlıklı olarak vaskülatürde bulunan kan akışına direnci düzenler (Rogers & ark., 1998). Çalışmalar, çapı 100 ila 300 µm arasında olan arterlerin dirençli damarlar olarak kabul edildiğini göstermiştir (Kannel, 1996). Intengan ve arkadaşları, hipertansif ve normotansif hastaların direnç damarlarında farklılıklar olduğunu belirlemişlerdir. Deri altı direnç arterleri izole edilmiş ve basınçlı bir miyograf kullanılarak analiz edilmiş ve arterlerin ortam-lümen oranları ölçülmüştür. Hipertansif hastalardan alınan arterlerin, hipertansif olmayan hastalara göre daha yüksek medya-lümen oranına ve daha büyük mediyal genişliğe sahip olduğu gösterilmiştir (Intengan & Schiffrin 2001). Benzer bir çalışmada araştırmacılar, hipertansif ve normotansif bireylerin çapı <300 µm olan subkutan direnç arterlerine de baktılar. Hipertansif damarların, karbokoldeki endotel bağımlı vazodilatasyona normotansif damarlar kadar yanıt vermediğini bulmuşlardır (Sainsbury & ark., 2007).

Hipertansiyon ve ER stresi

Çok sayıda çalışmadan ortaya çıkan kanıtlar, endoplazmik retikulum (ER) stresinin hastalıklı kan damarları ve hipertansiyondaki potansiyel rolünü göstermiştir (Dickhout & ark., 2005; Sun & ark., 2015; Takayanagi & ark., 2015). ER stresi ve hipertansiyon arasındaki ilişkiyi

¹ Atatürk Üniversitesi Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu Tıbbi Hizmetler ve Teknikler Bölümü Erzurum/ Türkiye
Orcid: 0000-0001-7426-1754

incelemek için anjiyotensin II infüzyonu, yüksek tuzlu diyet beslemesi ve kendiliğinden hipertansif sıçan dahil olmak üzere farklı hayvan modelleri kullanılmıştır (Carlisle & ark., 2016; Yum & ark., 2017). Yakın zamanda yapılan bir çalışma, kendiliğinden hipertansif sıçan aortunda görülen değişmiş kontraktıl yanıtın ER stresine atfedilebileceğini ortaya koymuştur (Spitler, Matsumoto & Webb 2013). ER, salgı ve zar proteinleri üretir (Dickhout, Carlisle & Austin, 2011). Aynı zamanda, fonksiyonel ve olgun proteinler üreterek protein katlanması ve birleştirilmesi için optimal biyokimyasal ortamı sağlar (Walter & Ron, 2011). Bazı protein mutasyonları, uygun protein katlanmasını engeller, bu da sonuç olarak ER'nin lümeninde katlanmamış proteinlerin birikmesine neden olur. Bu aşırı yanlış katlanmış proteinler ve ER homeostazındaki diğer bozulmalar ER stresine neden olur ve ER stres belirteçlerinin artan ekspresyonu ile gözlemlenebilir (Dickhout, Carlisle & Austin, 2011). Doğrudan ER' de yanlış katlanmış protein birikimine neden olan bir madde olan tunikamisin akut infüzyonu verilen farelerin sistolik ve diyastolik kan basınçlarında artışa neden olduğunu ve düşük moleküler ağırlıklı kimyasal şaperon ile tedavinin genel kan basıncını düşürdüğü gözlemlenmiştir (Liang & ark., 2013). Bir moleküler şaperon ile ER stres inhibisyonunun dirençli arter yapısını ve fonksiyonunu düzelttiği ve kendiliğinden hipertansif ratlarda genel kan basıncını düşürdüğü gösterilmiştir (Carlisle & ark., 2016). Henüz yanıtlanmamış temel bir soru, ER stresinin hipertansiyona neden olup olmadığı veya kan damarlarındaki ER stresinin yüksek kan basıncından kaynaklanıp kaynaklanmadığıdır. Esansiyel hipertansiyon bütün hipertansiyon vakalarının yaklaşık %95'ini oluşturmaktadır. Ayrıca, Esansiyel hipertansiyon, aldosteronizm, renovasküler hastalık, feokromositoma, böbrek yetmezliği veya diğer ikincil nedenlerin bulunmadığı durumlarda gözlenen yüksek kan basıncıdır. Esansiyel hipertansiyonun etiolojisi tam olarak bilinmemekle birlikte, birçok çalışmada bu hastalığın sempatik sinir sisteminin fazla aktivasyonu ve renin-anjiyotensin sistemi bozukluğundan kaynaklandığı öne sürülmüştür (Carretero & Oparil 2000; Guyenet, 2006; Crowley, S. D., & Coffman, 2008). Hipertansiyonu olan bireylerin yalnızca %48'i hipertansiyonu kontrol altına almıştır ve bu da önemli bir halk sağlığı sorunu oluşturmaktadır (Fryar & ark., 2017).

Son çalışmalar ER stresi ile hipertansiyon arasında bir ilişki olduğunu göstermiştir (Bae & ark., 2019). ER, hücrede protein katlanma bölgesidir. Yeni çevrilen proteinleri katlamak için sınırlı sayıda şaperon proteinine sahiptir (Han & ark., 2019). Protein translasyon hızı, protein katlanma oranını aştığında, katlanmamış proteinler ER'de birikerek ER stresine neden olur (Kubacka & ark., 2019). Diyet faktörleri, kan basıncının yönetiminde kilit bir rol gösterir. Epidemiyolojik çalışmalar, sebze ve meyveler açısından zengin diyetlerin, özellikle kardiyovasküler hastalıklarla ilişkili ölümler olmak üzere daha düşük bir ölüm riski ile bağlantılı olduğunu göstermişlerdir (Mordi & ark., 2016; Jamwal & Sharma, 2018). Ayrıca sebze ve meyve alımının faydalarının kan basıncı ile ilişkili görüldüğü de belirtilmiştir (Bockman & ark., 1992).

Dünyadaki en yaygın kronik hastalıklardan biri olan hipertansiyon (HP), oldukça karmaşık bir patogeneze sahiptir. Bu nedenle, ayrı ayrı organları veya dokuları hedef alan yaklaşımlar ve modeller kullanılarak incelenmiştir. HP' de artan hastalık oranı ve etkili bir tedavi yönteminin geliştirilmemiş olması doğal ve yan tesiri az olan ilaç kaynakları arayışını zorunlu kılmaktadır. Dahası, doğal bitkilerden yeni ilaçlar aramak, düşük yan etkileri, kolay erişilebilirlik, kabaca düşük maliyet ve yüksek etkinlik nedeniyle caziptir.

Hipertansiyon ve beslenme

Hipertansiyon çok sayıda hastalığa öncülük eden ve birçok organ sistemi üzerine yan etkileri olan toplumda sık rastlanan bir durumdur. Bu nedenle araştırmacıların ilgi odağı olmuştur ve hipertansiyon patogenezi, teşhis ve tedavisi üzerine çok sayıda araştırma yapılmıştır. Arteriyel tansiyonu yüksek olan hastaların erken ölme eğilimi gösterdiği yaklaşık

bir asırdır bilimsel olarak kanıtlanmıştır. Beslenme müdahaleleri, klinik sonuçları iyileştirmek için hipertansiyon tedavi kılavuzlarında birincil müdahale olarak önerilmektedir (Chobanian & ark., 2003). Hipertansiyon tedavisi için diyet ve yaşam tarzı müdahalelerini destekleyen kapsamlı kanıtlara rağmen, bu müdahaleler birinci basamakta olağan bakıma dönüştürülmemiştir; Hipertansiyonlu hastaların çok az bir kısmı yoğun beslenme danışmanlığı almaktadır (Eaton, Goodwin & Stange 2002). Günümüzde ilaç pazarı, yüksek tansiyonu kontrol etmeyi amaçlayan hipotansif tedavi için çok sayıda ilaçla doludur. Fakat ilaçların diğer hayati organlar üzerinde ki yan etkileri maalesef göz ardı edilemeyecek düzeydedir. Bununla birlikte stres yönetimi, egzersiz, yoga ve diyet değişikliği gibi çeşitli ilaç dışı alternatif rejimler de oldukça popülerdir. Fakat bu yöntemlerinde uzun süre uygulanabilir olmayışı ve ancak uzun vadede etkili olabilmeleri gibi çeşitli dezavantajları mevcuttur. Pek çok şifalı bitki umut verici bir potansiyel göstermiş olsa da, çoğu test edilmemiştir ve kullanımları ya yeterince izlenmiyor ya da hiç izlenmiyor ve bunların etkileşimleri, mevcut geleneksel ilaçlarla birleştirildiğinde ciddi olumsuz etkilere yol açabiliyor (Ekor, 2014). Bitkilerin etkinliğinin ve güvenliğinin belirsiz olmasının yanı sıra, sağlık sigortası kapsamına girmemesi nedeniyle önemli miktarda cepten harcama yapılmasına da neden olmaktadır. Bitkisel ilaçların kullanımında etkinlik ve güvenlik önemli bir sorun olmaya devam ettiğinden, düzenleyici otoritelerin, satılan tüm bitkisel ilaçların güvenli ve etkili olmasını sağlayarak halk sağlığının korunmasına yönelik uygun önlemleri uygulamaya koyması zorunlu hale gelmektedir. Bitkilerin hipertansiyon ve diğer kalp-damar hastalıklarının tedavisinde tek başına veya geleneksel ilaçlarla birlikte kullanılmasının nedenleri çeşitli faktörlerden kaynaklanmaktadır. Bunlar arasında, geleneksel ilaçların aksine şifalı otların etkili ve güvenli olduğu ve geleneksel ilaçlardan daha ucuz olduğu yönündeki "bütünsel tıp kavramına" olan inanç da yer almaktadır (Bishop, Yardley & Lewith, 2010). Aslında, gelişmiş ülkelerdeki nüfusun %70'i hipertansiyon gibi kronik hastalıkların tedavisi için bitkisel ilaçları kullanmaktadır (WHO, 2023). Alternatifler arasında hastalığın ilerleyişini yavaşlatacak, ER stresini azaltabilecek dolayısıyla damar ve böbrek hasarında geri dönüş sağlayabilecek olan ilaçlar en umut verici çözüm olarak görülmektedir.

Ancak bu amaç için kullanılacak ilaçların içeriğinde bulunan kimyasalların üretim maliyetleri ve yan tesirleri çözülmesi gereken en önemli problemler arasında yer almaktadır. Bu bağlamda insan vücudu ile bütünlük sağlayabilecek bitkiler son yılların en önemli çalışma konularından birisi haline gelmiştir.

Amerika Birleşik Devletlerin'de bitkisel ve bitkisel ürünlerin sağlık uygulayıcıları ve farmakologlar tarafından kardiovasküler hastalıklar ve hipertansiyon tedavisinde kullanımına yönelik artan bir ilgi vardır. Çeşitli çalışmalar ve meta-analizler bunların kan basıncını düşürücü etkilerinin yanı sıra toleranslarını ve hastalar tarafından kabul edilebilirliğini göstermiştir. Farklı preparatlardaki (toz, ekstrakt) sarımsak, binlerce yıldır ve dünyanın farklı ülkelerinde hiperlipidemi tedavisinde, kardiovasküler hastalıkların önlenmesinde ve ayrıca hipertansiyon tedavisinde iyi sonuçlarla yaygın olarak kullanılmaktadır. Sarımsağın kan basıncını düşürücü etkileri çeşitli çalışmalar ve incelemelerle rapor edilmiştir (Honda & Jacobson, 2005; Braun & ark., 2010; Tabassum & Ahmad, 2011).

Pancar gıda takviyelerinin kan basıncı üzerinde olumlu etkiler gösterdiği gösterilmiştir. Randomize, plasebo kontrollü bir çalışmada Kapil ve arkadaşları pancar suyu diyet takviyesinin, yaşları 18-85 arasında olan 68 hipertansif hastada pancarın etkilerini araştırmış, hastalar 250 ml/gün pancar suyu (n = 32) veya plasebo (250 ml/gün nitratsız pancar suyu) almak üzere randomize edilmişlerdir. Dört hafta boyunca takip edilen hastalarda pancar takviyesi klinik kan basıncını azalttığını gözlemlemişlerdir. Ayrıca, endotel fonksiyonu %20 oranında iyileştirilmiş, arteriyel sertlik ise önemli oranda azalmıştır (Kapil & ark., 2015).

Toplu olarak, *Camellia sinensis*'ten hazırlanan çaylar (siyah ve yeşil) dünya çapında en sık tüketilen içeceklerdir ve sudan sonra ikinci sıradadır. Çayın antiinflamatuvar, antidiyabetik ve antihipertansif etkilerini içeren pleiotropik etkileri vardır. Çayın antihipertansif etkileri tam olarak belirlenmemiş olmasına rağmen, birçok çalışma önemli kan basıncını düşürücü etkiler göstermiştir. Siyah ve yeşil çayın kan basıncını düşürme üzerindeki etkilerine ilişkin bir incelemede Hartley ve arkadaşları, 821 katılımcıyı içeren, randomize kontrol çalışmasının sonuçlarını analiz etmiş, ortalama 6 aylık takip sonrasında siyah çayın kan basıncını 1,85/1,27 mmHg, yeşil çayın ise 3,18/3,42 mmHg düşürdüğü belirlenmiştir (Hartley & ark., 2013).

Coptis chinensis (berberin) ve onun doğal alkaloid berberini yüzyıllardır Çin ve Ayurveda tıbbında kullanılmaktadır. Karbonhidrat metabolizması, endotel fonksiyonu, kardiyovasküler sistem ve hipertansiyondaki aktivitesi son on yılda Batı ülkelerinde büyük ilgi uyandırmıştır. Berberin esas olarak diyabet, kardiyovasküler hastalıklar ve hipertansiyon tedavisinde kullanılmaktadır (Affuso & ark., 2010).

Alıçlar (böğürtlen, dikenli elma) yaklaşık 300 tür içeren çalılardır ve yüzyıllardır geleneksel tıpta kardiyovasküler hastalıkların tedavisinde kullanılmıştır. Hipertansif hastaların alıç ekstreleri ile tedavisi, kan basıncında ılımlı bir düşüşle sonuçlanmıştır (Tassell & ark., 2010).

Safran, Güneybatı Asya, İspanya, Yunanistan ve Fas'a özgü sapsız bir bitkidir ve hipertansiyon da dahil olmak üzere çeşitli tıbbi durumların tedavisinde 4000 yıldan fazla bir süredir kullanılmaktadır. Safran, antihipertansif ve vazodilatör etkiler de dahil olmak üzere farklı etki mekanizmaları sergileyen krosin, pikrokrosin, safranal ve krosetin, flavonoidler ve antosiyaninleri içeren çeşitli bileşenler içerir. Çeşitli deneysel çalışmalar safran bileşenlerinin önemli antihipertansif ve damar genişletici etkilerini göstermiştir (Srivastava & ark., 2010).

Yaygın olarak roselle olarak bilinen hibiscus, ateş, hipertansiyon ve diğer durumlar için kullanılan popüler bir halk ilacıdır. Roselle'nin kan basıncını düşürücü etkileri hem hayvanlarda hem de insanlarda incelenmiştir (Herrera-Arellano & ark., 2007; Inuwa & ark., 2012).

Nigella sativa (çörek otu) ve onun en aktif ürünü olan timokinonun, farklı hayvan modellerinde olduğu gibi insanlarda da kan basıncını düşürdüğü çeşitli çalışmalarda rapor edilmiştir (Zaoui & ark., 2000; Fallah Huseini & ark., 2013).

Heterojen triterpenoid saponinler ve steroid glikozitler, *Panax* türlerinin antihipertansif ve kardiyovasküler etkilerine aracılık eden ana aktif bileşenleridir. Antihipertansif etkileriyle ilgili olarak, birçok klinik çalışma anlamlı bir kan basıncı düşürücü etki göstermiştir (Valli & Giardina 2002).

Danshen veya kırmızı Çin adaçayı olarak bilinen *Salviae miltiorrhizae*, en eski ve en sık tüketilen Çin bitkilerinden biridir ve genellikle kardiyovasküler hastalıkların tedavisinde kullanılır. Antihipertansif etkileri çoğunlukla hayvanlarda incelenmiştir ve burada önemli bir kan basıncı düşürücü etki gösterdiği gösterilmiştir (Zhang & ark., 2016).

Bu gıda grupları, anti-enflamatuvar özellikler gösterebilen farklı fitokimyasallar içerir. Hipertansiyonu önleyici fitokimyasalların en iyi bilinen kaynaklarından biri, yüksek tansiyonun baskılanmasında ve edavisinde etkili bir rol oynayan sarımsaktır. Farmakolojik müdahaleler, yüksek tansiyon ve dislipidemide önemli bir azalmaya neden olsa da, yaşam tarzının değiştirilmesi ve diyet rejiminin düzeltilmesi, ER stres yönetiminde önemli bir adım olabilir. Enflamasyon durumunu ve nihayetinde kardiyovasküler parametreleri azaltmada etkili olan yiyecekler arasında sarımsak ve limon suyu kullanımı yaygındır. Sarımsak, çiğ sarımsak, toz sarımsak tabletleri veya ekstrakte edilmiş yağ gibi çeşitli formlarda kullanılır. Sarımsağın etkilediği lipid seviyeleri, kan basıncı, reaktif oksijen türleri ve diğer kardiyovasküler risk

faktörleri, çeşitli çalışmalarla doğrulanan şekilde azaltmaktadır (Batsis & Lopez-Jimenez, 2010). Limon suyunda erikosirin ve hesperidin flavonları yüksektir. Hayvan çalışmaları, erycosytryn ve hesperidin'in antioksidan özelliklere sahip olduğunu ve oksidatif stresi azaltabileceğini göstermiştir (Alam & ark., 2014). Literatür araştırması sonucunda bitkisel tedavi yöntemlerinin geliştirilerek hipertansiyon tedavisinde takviye edici ürünler olarak kullanılmasının, tedaviyi destekleyeceği kanaatindeyim.

KAYNAKÇA

- Affuso, F., Mercurio, V., Fazio, V., & Fazio, S. (2010). Cardiovascular and metabolic effects of Berberine. *World journal of cardiology*, 2(4), 71.
- Alam, M. A., Subhan, N., Rahman, M. M., Uddin, S. J., Reza, H. M., & Sarker, S. D. (2014). Effect of citrus flavonoids, naringin and naringenin, on metabolic syndrome and their mechanisms of action. *Advances in Nutrition*, 5(4), 404-417.
- Bae, E. H., Kim, I. J., Song, J. H., Choi, H. S., Kim, C. S., Eom, G. H., ... & Kim, S. W. (2019). Renoprotective effect of the histone deacetylase inhibitor CG200745 in DOCA-salt hypertensive rats. *International journal of molecular sciences*, 20(3), 508.
- Batsis, J. A., & Lopez-Jimenez, F. (2010). Cardiovascular risk assessment-From individual risk prediction to estimation of global risk and change in risk in the population. *BMC medicine*, 8(1), 1-6.
- Bishop, F. L., Yardley, L., & Lewith, G. T. (2010). Why consumers maintain complementary and alternative medicine use: a qualitative study. *The Journal of Alternative and Complementary Medicine*, 16(2), 175-182.
- Bockman, C. S., Jeffries, W. B., Pettinger, W. A., & Abel, P. W. (1992). Enhanced release of endothelium-derived relaxing factor in mineralocorticoid hypertension. *Hypertension*, 20(3), 304-313.
- Braun, L. A., Tiralongo, E., Wilkinson, J. M., Spitzer, O., Bailey, M., Poole, S., & Dooley, M. (2010). Perceptions, use and attitudes of pharmacy customers on complementary medicines and pharmacy practice. *BMC Complementary and Alternative Medicine*, 10(1), 1-7.
- Carlisle, R. E., Werner, K. E., Yum, V., Lu, C., Tat, V., Memon, M., ... & Dickhout, J. G. (2016). Endoplasmic reticulum stress inhibition reduces hypertension through the preservation of resistance blood vessel structure and function. *Journal of Hypertension*, 34(8), 1556-1569.
- Carlisle, R. E., Werner, K. E., Yum, V., Lu, C., Tat, V., Memon, M., ... & Dickhout, J. G. (2016). Endoplasmic reticulum stress inhibition reduces hypertension through the preservation of resistance blood vessel structure and function. *Journal of Hypertension*, 34(8), 1556-1569.
- Carretero, O. A., & Oparil, S. (2000). Essential hypertension: part I: definition and etiology. *Circulation*, 101(3), 329-335.
- Chobanian, A. V., Bakris, G. L., Black, H. R., Cushman, W. C., Green, L. A., Izzo Jr, J. L., ... & National High Blood Pressure Education Program Coordinating Committee. (2003). Seventh report of the joint national committee on prevention, detection, evaluation, and treatment of high blood pressure. *hypertension*, 42(6), 1206-1252.
- Chobanian, A. V., Bakris, G. L., Black, H. R., Cushman, W. C., Green, L. A., Izzo Jr, J. L., ... & National High Blood Pressure Education Program Coordinating Committee. (2003). The seventh report of the joint national committee on prevention, detection, evaluation, and treatment of high blood pressure: the JNC 7 report. *Jama*, 289(19), 2560-2571.
- Crowley, S. D., & Coffman, T. M. (2008). In hypertension, the kidney breaks your heart. *Current cardiology reports*, 10(6), 470-476.

Dickhout, J. G., Carlisle, R. E., & Austin, R. C. (2011). Interrelationship between cardiac hypertrophy, heart failure, and chronic kidney disease: endoplasmic reticulum stress as a mediator of pathogenesis. *Circulation research*, 108(5), 629-642.

Dickhout, J. G., Hossain, G. S., Pozza, L. M., Zhou, J., Lhoták, S., & Austin, R. C. (2005). Peroxynitrite causes endoplasmic reticulum stress and apoptosis in human vascular endothelium: implications in atherogenesis. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*, 25(12), 2623-2629.

Eaton, C. B., Goodwin, M. A., & Stange, K. C. (2002). Direct observation of nutrition counseling in community family practice. *American journal of preventive medicine*, 23(3), 174-179.

Ekor, M. (2014). The growing use of herbal medicines: issues relating to adverse reactions and challenges in monitoring safety. *Frontiers in pharmacology*, 4, 177.

Elliott, WJ. (2007). Systemic Hypertension. *Current Problems in Cardiology*, 32 (4); 201-259.

Fallah Huseini, H., Amini, M., Mohtashami, R., Ghamarchehre, M. E., Sadeqhi, Z., Kianbakht, S., & Fallah Huseini, A. (2013). Blood pressure lowering effect of *Nigella sativa* L. seed oil in healthy volunteers: A randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Phytotherapy Research*, 27(12), 1849-1853.

Fryar, CD., Ostchega, Y., Hales, CM., Zhang, G., Kruszon-Moran, D. (2017). Hypertension prevalence and control among adults: United States, 2015–2016. Hyattsville, MD: National Center for Health Statistics.

Guyenet, P. G. (2006). The sympathetic control of blood pressure. *Nature Reviews Neuroscience*, 7(5), 335-346.

Han, S., Bal, N. B., Sadi, G., Usanmaz, S. E., Tuglu, M. M., Uludag, M. O., & Demirel-Yilmaz, E. (2019). Inhibition of endoplasmic reticulum stress protected DOCA-salt hypertension-induced vascular dysfunction. *Vascular Pharmacology*, 113, 38-46.

Hartley, L., Flowers, N., Holmes, J., Clarke, A., Stranges, S., Hooper, L., & Rees, K. (2013). Green and black tea for the primary prevention of cardiovascular disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, (6).

Herrera-Arellano, A., Miranda-Sánchez, J., Ávila-Castro, P., Herrera-Álvarez, S., Jiménez-Ferrer, J. E., Zamilpa, A., ... & Tortoriello, J. (2007). Clinical effects produced by a standardized herbal medicinal product of *Hibiscus sabdariffa* on patients with hypertension. A randomized, double-blind, lisinopril-controlled clinical trial. *Planta medica*, 73(01), 6-12.

Honda, K., & Jacobson, J. S. (2005). Use of complementary and alternative medicine among United States adults: the influences of personality, coping strategies, and social support. *Preventive medicine*, 40(1), 46-53.

Intengan, HD. & Schiffrin, EL. (2001). Vascular remodeling in hypertension: roles of apoptosis, inflammation, and fibrosis. *Hypertension*, 38(3), 581-587.

Inuwa, I., Ali, B. H., Al-Lawati, I., Beegam, S., Ziada, A., & Blunden, G. (2012). Long-term ingestion of *Hibiscus sabdariffa* calyx extract enhances myocardial capillarization in the spontaneously hypertensive rat. *Experimental Biology and Medicine*, 237(5), 563-569.

JAMA, 275, 1571-1576.

Jamwal, S., & Sharma, S. (2018). Vascular endothelium dysfunction: a conservative target in metabolic disorders. *Inflammation Research*, 67, 391-405.

Kannel, WB. (1996). Blood pressure as a cardiovascular risk factor: prevention and treatment

Kapil, V., Khambata, R. S., Robertson, A., Caulfield, M. J., & Ahluwalia, A. (2015). Dietary nitrate provides sustained blood pressure lowering in hypertensive patients: a randomized, phase 2, double-blind, placebo-controlled study. *Hypertension*, 65(2), 320-327.

Kubacka, M., Zadrożna, M., Nowak, B., Kotańska, M., Filipek, B., Waszkielewicz, A. M., ... & Mogilski, S. (2019). Reversal of cardiac, vascular, and renal dysfunction by non-quinazoline α 1-adrenolytics in DOCA-salt hypertensive rats: A comparison with prazosin, a quinazoline-based α 1-adrenoceptor antagonist. *Hypertension Research*, 42(8), 1125-1141.

Liang, B., Wang, S., Wang, Q., Zhang, W., Viollet, B., Zhu, Y., & Zou, M. H. (2013). Aberrant endoplasmic reticulum stress in vascular smooth muscle increases vascular contractility and blood pressure in mice deficient of AMP-activated protein kinase- α 2 in vivo. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*, 33(3), 595-604.

Mancia, G., Fagard, R., Narkiewicz, K., Redon, J., Zanchetti, A., Böhm, M., ... & Zannad, F. (2014). 2013 ESH/ESC practice guidelines for the management of arterial hypertension: ESH-ESC the task force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Blood pressure*, 23(1), 3-16.

Mordi, I., Mordi, N., Delles, C., & Tzemos, N. (2016). Endothelial dysfunction in human essential hypertension. *Journal of Hypertension*, 34(8), 1464-1472.

Rogers, A. MacMahon, S. Yee, T. Clark, T. (1998). Blood pressure, cholesterol, and stroke in eastern Asia: Eastern Stroke and Coronary Heart Disease Collaborative Research Group. *Lancet*, 352, 1801-1807.

Sainsbury, CA. Coleman, J. Brady, AJ. Connell, JM. Hillier, C. Petrie, JR. (2007). Endothelium-dependent relaxation is resistant to inhibition of nitric oxide synthesis, but sensitive to blockade of calcium-activated potassium channels in essential hypertension. *J Hum Hypertens*, 21: 808–814.

Spitler, K. M., Matsumoto, T., & Webb, R. C. (2013). Suppression of endoplasmic reticulum stress improves endothelium-dependent contractile responses in aorta of the spontaneously hypertensive rat. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*, 305(3), H344-H353.

Srivastava, R., Ahmed, H., Dixit, R. K., & Saraf, S. A. (2010). *Crocus sativus* L.: a comprehensive review. *Pharmacognosy reviews*, 4(8), 200.

Saessen, JA. Wang, JG. Thijs, L. (2001). Cardiovascular protection and blood pressure reduction: a meta-analysis. *Lancet*, 358, 1305-1315.

Sun, Y. Zhang, T. Li, L. Wang, J. (2015). Induction of apoptosis by hypertension via endoplasmic reticulum stress. *Kidney Blood Press Res*, 40: 41–51.

Tabassum, N., & Ahmad, F. (2011). Role of natural herbs in the treatment of hypertension. *Pharmacognosy reviews*, 5(9), 30.

Takayanagi, T., Kawai, T., Forrester, S. J., Obama, T., Tsuji, T., Fukuda, Y., ... & Eguchi, S. (2015). Role of epidermal growth factor receptor and endoplasmic reticulum stress in vascular remodeling induced by angiotensin II. *Hypertension*, 65(6), 1349-1355.

Tassell, M. C., Kingston, R., Gilroy, D., Lehane, M., & Furey, A. (2010). Hawthorn (*Crataegus* spp.) in the treatment of cardiovascular disease. *Pharmacognosy reviews*, 4(7), 32.

Valli, G., & Giardina, E. G. V. (2002). Benefits, adverse effects and drug interactions of herbal therapies with cardiovascular effects. *Journal of the American College of Cardiology*, 39(7), 1083-1095.

Walter, P., & Ron, D. (2011). The unfolded protein response: from stress pathway to homeostatic regulation. *science*, 334(6059), 1081-1086.

WHO. Traditional Medicine (CVDs), Geneva: World Health Organization, 2014–2023.

Yum, V., Carlisle, R. E., Lu, C., Brimble, E., Chahal, J., Upagupta, C., ... & Dickhout, J. G. (2017). Endoplasmic reticulum stress inhibition limits the progression of chronic kidney disease in the Dahl salt-sensitive rat. *American Journal of Physiology-Renal Physiology*, 312(1), F230-F244.

Zaoui, A., Cherrah, Y., Lacaille-Dubois, M. A., Settaf, A., Amarouch, H., & Hassar, M. (2000). Diuretic and hypotensive effects of *Nigella sativa* on the spontaneously hypertensive rat. *Therapie*, 55(3), 379-382.

Zhang, J., An, S. J., Fu, J. Q., Liu, P., Shao, T. M., Li, M., ... & Chai, X. Q. (2016). Mixed aqueous extract of *Salvia miltiorrhiza* reduces blood pressure through inhibition of vascular remodelling and oxidative stress in spontaneously hypertensive rats. *Cellular Physiology and Biochemistry*, 40(1-2), 347-360.

Sağlık Bilimlerinde Güncel Tartışmalar

9

