

Göğüs Hastalıklarında Güncel Araştırmalar ve Çalışmalar

Editör
MUSTAFA KÜPELİ

BİDGE Yayınları

Göğüs Hastalıklarında Güncel Araştırmalar ve Çalışmalar

Editör: Dr. Öğr. Üyesi MUSTAFA KÜPELİ

ISBN: 978-625-372-095-7

1. Baskı

Sayfa Düzeni: Gözde YÜCEL

Yayınlama Tarihi: 25.12.2023

BİDGE Yayınları

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 - bidgeyayinlari@gmail.com

Krc Bilişim Ticaret ve Organizasyon Ltd. Şti.

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



İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER	3
Mozaik Perfüzyon Bulgusunun En Sık Görüldüğü Üç Önemli Solunum Yolu Hastalığı Hipersensitivite Pnömonisi Kılavuz Güncelleme	5
Figen ÖZTÜRK ERGÜR	5
Bronşiyolitis Obliterans	14
Zeynep ERAYMAN ÖZEN	14
Kronik Tromboembolik Pulmoner Hipertansiyon	27
Maşide ARI	27

Malign Plevral Efüzyonda Kalıcı Tünelli Plevral Kateterin Endikasyonları ve Spontan Plörodezis Oluşumundaki Etkinliği ...	44
Hıdır ESME	44
Plevral Efüzyonlar.....	56
Mustafa KÜPELİ.....	56
Arif Osman TOKAT	56
Kapsaisin Solunum Yollarına Etkisi	65
Zeliha DEMİR GİDEN	65
Kuaförlük Mesleği ve Sağlık Riskleri.....	84
Zeliha DEMİR GİDEN	84
Elif DEMİR	84

BÖLÜM I

Mozaik Perfüzyon Bulgusunun En Sık Görüldüğü Üç Önemli Solunum Yolu Hastalığı Hipersensitivite Pnömonisi Kılavuz Güncelleme

Figen ÖZTÜRK ERGÜR¹

Giriş

Hipersensitivite Pnömonisi (HP), nedeni belli olmayan bir faktöre maruziyet sonrası hassas bireylerde interstisyel akciğer hastalığı (İAH) olarak ortaya çıkan immun aracılı solunum yolu hastalığıdır.

Erişkinlerde HP, 2020’de yayınlanan ATS/JRS/ALAT kılavuzuna kadar çeşitli şekillerde tanımlanmış ve tanı yaklaşımı konusunda farklılıklar olmuştur. Özellikle fibrotik HP, diğer akut ve kronik pulmoner hastalıklara benzerliğinden dolayı, idiyopatik pulmoner fibrozis (IPF) veya diğer idiyopatik interstisyel

¹Uzman Doktor, Ankara Atatürk Sanatoryum Eğitim ve Araştırma Hastanesi

pnömoniler (IIP) ile karışabilir. Bundan dolayı, radyologları ve patologları da içeren multidisipliner tanısai yaklaşım ile ayırıcı tanı gerekmektedir.

Tanım

HP, hassas kişilerde, bilinen veya bilinmeyen bir antijenin solunması ile tetiklenen immün aracılı bir reaksiyondan kaynaklanan, küçük hava yollarının ve akciğer parankiminin etkilendiğı inflamatuvar ve/veya fibrotik bir hastalık olarak tanımlanır. Tipik olarak inhale bir antijen ile ilişkili olmasına rağmen, maruziyetler net olarak tanımlanamayabilir.

Klinik Belirtiler

HP'nin Alt Tipleri

HP, ATS/JRS/ALAT kılavuzuna göre, radyolojik ve/veya histopatolojik fibrozisin baskın varlığı veya yokluğuna göre fibrotik HP veya fibrotik olmayan HP olarak sınıflandırılmıştır. Bu yaklaşım ile, klinik seyir ve süreçleri arasında daha uyumlu sonuçlar elde edilebilir.

Belirti ve Bulgular

Her iki grupta da, kuru öksürük, nefes darlığı ve squak en yaygın semptom ve belirtidir. Daha nadiren göğüste sıkışma, hırıltı solunum, kilo kaybı ve grip benzeri semptomlar ile raller ve siyanoz gibi fizik muayene bulguları da olabilir. Klinik akut (günler-haftalar) veya sinsi (aylar-yıllar içinde gelişen) ve ataklar halinde ilerleyebilir.

HP prevalansı, ortalama beşinci veya altıncı dekatta görülür. Fibrotik HP'li hastalar, daha ileri yaşlı, tanımlanmamış bir tetikleyiciye sahip olma, daha düşük bir vital kapasiteye (VC) ve difüzyon kapasitesine ve bronkoalveolar lavaj (BAL) sıvılarında daha düşük lenfosit yüzdesine sahip olma olasılığı daha yüksek olan gruptur.

Doğal Seyir ve Prognoz

HP'nin seyri, yavaş gelişen iyileşmeden, solunum yetmezliğine bağlı ölüme kadar değişkenlik gösterir. Fibrotik olmayan HP grubu iyi prognoza sahip iken, fibrotik HP hastaları azalmış sağkalıma sahiptir. Kötü prognoz göstergeleri arasında, sigara içme, daha düşük VC, BAL'da lenfositoz olmaması, tetikleyiciye sürekli maruziyet ve/veya tanımlanamaması yer alır.

Patojenez

Tetikleyici Ajanlar

HP, hassas kişilerde, bir veya daha fazla ajana tekrarlayan maruziyet sonrası gelişir. Tetikleyici ajanlar coğrafi bölgelere göre değişir. Genellikle mikroorganizmalar, mantarlar veya hayvanlardan türeyen protein antijenleri sebep olurken, polisakkaritler veya düşük moleküler ağırlıklı proteinsiz kimyasallar da olabilir. Çoğu zaman maruziyet saptanamayabilir. Maruziyetin süresi, sıklığı, yoğunluğu, partikül boyutu ve partikül çözünürlüğü ile klinik seyir arasında netleşmemiş bağlantı vardır.

İmmünolojik Disregülasyon

Hassas bireylerde, antijene maruziyet sonrası gelişen humoral ve hücrel bağışıklık sonucunda lenfositik ve granülomatöz inflamasyon gelişir. Nötrofilik inflamasyon hastalığın erken dönemlerinde ve fibrosis sırasında rol oynarken; T düzenleyici hücrelerin disfonksiyonu aşırı immun yanıtta da yer alabilir. Th1'den Th2 aktivitesine geçişin yanı sıra artmış epitelyal apoptozun ve anormal fibroblast aktivitesinin, pulmoner fibrozise katkıda bulunduğu gösterilmiştir.

Genetik/Konak Duyarlılığı

HP gelişiminde en iyi bilinen konak faktörü genetik faktördür. Majör histokompatibilite kompleksi sınıf II, proteazomlar, taşıyıcı proteinler ve matriks metalloproteinazların doku inhibitörlerindeki polimorfizmler HP ile ilişkili bulunmuştur. Fibrotik HP' de MUC5B (müsin 5B) promotör polimorfizmi daha yaygındır ve kötü

prognozla ilişkilidir. HP, telomerle ilişkili gen mutasyonlarını da içeren ailesel pulmoner fibrozis probandlarında da saptanmıştır. Kronik HP'li hastaların iki kohortunda yapılan bir çalışmada, hastaların yaklaşık %10'unda nadiren, kısa telomer uzunluğu ve önemli ölçüde azalmış transplantsız sağkalım ile ilişkili olan telomerle ilişkili genlerde protein değiştiren varyantlara sahip olduğunu ortaya koymuştur. HP'li kadınlar arasında mikrokimerizm daha düşük difüzyon kapasitesi ile ilişkilidir.

Radyolojik Özellikler

Fibrotik olmayan ve Fibrotik HP'nin Radyolojik Özellikleri Tablo 1 ve 2' de özetlenmiştir.

Tablo 1: Fibrotik olmayan Hipersensitivite Pnömonisi'nin Yüksek Çözünürlüklü Bilgisayarlı Tomografi özellikleri

YÇBT paterni	Tipik HP	HP ile uyumlu	Belirsiz HP
Tanım	1.Parankimal infiltrasyon bulgularından en az biri 2.Küçük hava yolu hastalığı bulgularından en az biri, (Her ikisi de diffüz dağılımlı)	Nonspesifik patern	N/A
Radyolojik bulgular	Parankimal infiltrasyon: • GGO • Mozaik atenuasyon Küçük hava yolu hastalığı: • Sentrilobuler nodül • Hava hapsi Lezyonların dağılımı: • Kraniokaudal: Diffüz • Aksiyal: Diffüz	Parankimal anormallikler: • Uniform ve ince GGO • Havaboşluğu konsolidasyon • Kistik lezyonlar Lezyonların dağılımı: • Kraniokaudal: Diffüz (varyant: alt lob ağırlıklı tutulum) • Aksiyal: Diffüz (varyant: peribronkovasküler)	N/A

Tablo 2: Fibrotik Hipersensitivite Pnömonisi'nin Yüksek Çözünürlüklü Bilgisayarlı Tomografi özellikleri

YÇBT paterni	Tipik HP	HP ile uyumlu	Belirsiz HP
Tanım	a. Fibrozis b. Küçük hava yolu hastalığı bulgularından en az birinin varlığı	Değişken fibrozise küçük hava yolu hastalığı bulguları eşlik eder	“Tipik” ve “HP ile uyumlu” bulgularının olmaması
Radyolojik bulgular	1. Fibroziste bulgular: İrregüler lineer opasiteler, retikülasyon, traksiyon bronşektazisi, balpeteği (minimal) 2. Fibrozis dağılımı: - Rastgele - Orta zon baskın veya Alt zon rölatif korunmuş 3. Küçük hava yolu hastalığı: - Sentrilobuler nodül ve/veya GGO'lar - Mozaik atenüasyon, üç yoğunluklu patern ve/veya hava hapsi (sıklıkla lobüler)	1. Değişken fibrozis paterni: -UIP: Bazal,subplevral balpeteği ± traksiyon bronşektazisi [2018 IPF kılavuzu (20)] -Fibrozis ile birlikte geniş GGO'lar 2. Fibrozisin değişken dağılımı: Peribronkovasküler, subplevral, üst zon 3. Küçük hava yolu hastalığı: - Sentrilobuler nodül veya - üç yoğunluklu patern ve/veya hava hapsi	Sadece paternlerin olması (HP'yi düşündüren diğer bulguların olmaması) - UIP - Olası UIP - Belirsiz UIP - Fibrotik NSİP - OP-benzeri -Belirsiz YÇBT paterni

Histopatolojik Özellikler

Fibrotik Olmayan HP'nin Histopatolojik Özellikleri

Fibrotik olmayan HP'nin kesin histopatolojik tanısı tipik histopatolojik özelliklerin varlığını gerektirir. Bunlar; 1) küçük hava yolları etrafında interstisyel pnömoni 2) "bronşiolosentrik" hücresel interstisyel pnömoni 3) granümatöz inflamasyonun ayırt edici bir paterni ve 4) daha olası bir alternatifi düşündürecek histopatolojik özelliklerin bulunmamasını içerir. İnterstisyel pnömoni dağılımı bronşiolosentriktir ve küçük lenfositlerden oluşur. Köpüklü alveolar makrofajlar peribronşolar hava boşluklarında belirgindir ve küçük hava yolu disfonksiyonunu gösteren mikroskopik obstrüktif pnömoniyeye sebep olur.

HP granülomları tipik olarak küçük ve zayıftır ve peribronşolar interstisyumda yaygın epiteloid ve çok çekirdekli hücre (makrofaj) kümelerini, schaumann ve asteroid cisimlerini veya kolesterol benzeri yarıklar gibi spesifik olmayan sitoplazmik inklüzyonları içerir.

Fibrotik HP'nin Histopatolojik Özellikleri

Fibrotik HP'nin tipik histopatolojik özellikleri subplevral ve sentrasiner bölgeleri kapsayan veya sentrasiner fibrotik lezyonlara komşu olan köprüleşme fibrozu olan veya olmayan subplevral ve sentrasiner fibrozu içerir. Fibrotik interstisyel pnömoni paterni yamalı kollojen fibrozisi, fibroblast odakları ve subplevral baskın bal peteği oluşumunu içeren UIP paterniyle benzer özellikleri içerebilir.

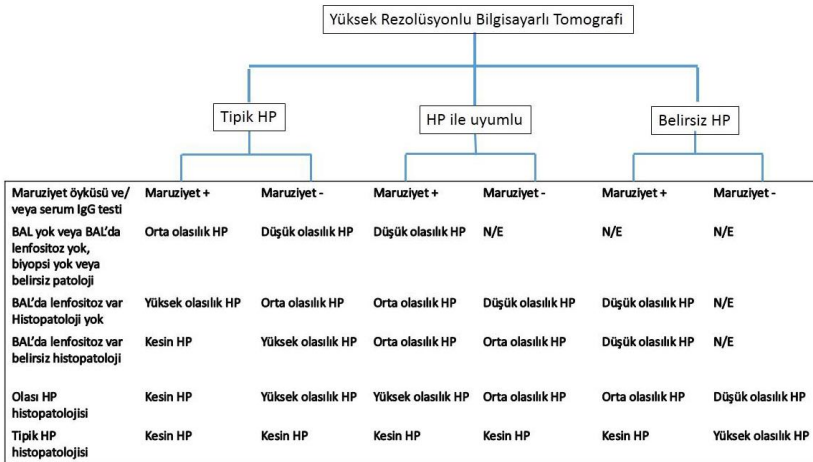
Tanı Kriterleri

HP tanısı için multidisipliner yaklaşım gereklidir. Fibrotik İAH ayırıcı tanısında fibrotik HP olmalıdır. Fibrotik HP'li hastaların %50'sinde maruziyet saptanamadığı için zorluk yaşanabilir. Fibrotik olmayan HP'de ise tespit kolay olduğu için tanı daha kolaydır. HP tanı olasılığını arttıran faktörler; bilinen bir tetikleyici ajana maruz kalınması, tipik radyolojik ve patolojik bulgular, BAL'da lenfositoz,

sigara içiciliğinin olmaması, obstrüktif veya miks paternin olmasıdır.

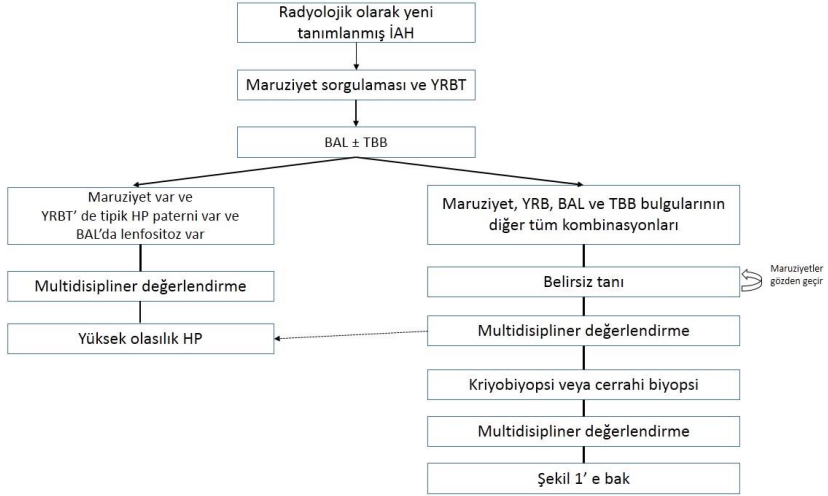
Fibrotik olmayan HP akut seyirli, maruziyetin saptandığı, semptomların hızlı başladığı, radyolojide sentrilobuler nodüllerin ve BAL'da lenfositozun görüldüğü formdur. Fibrotik HP ise tanımlanmış bir maruziyeti saptama olasılığının daha düşük olduğu, daha sinsi ve kronik seyirli, BT'de spesifik ve/veya nonspesifik fibrotik değişikliklerin ve BAL'da nonspesifik bulguların olduğu formdur.

Şekil 1 ve 2'de invaziv girişimleri en az oranda kullanarak İAH tanısını koymak için, hem fibrotik HP hem de fibrotik olmayan HP tanısı için algoritma oluşturulmuştur.



N/E: Dahil edilmedi

Şekil 1. Radyoloji, maruziyet değerlendirmesi, BAL lenfositozu ve histopatolojik bulguların birleştirilmesine dayalı hipersensitivite pnömonisi tanı algoritması



YRBT: Yüksek rezolüsyonlu bilgisayarlı tomografi; TBB: Transbronşiyal biyopsi.

Şekil 2. Olası Hipersensitivite Pnömonisi'nin tanısal algoritması

Sonuç

Radyolojik olarak İAH saptanan hastalarda klinisyen semptomların başlangıcı ile ilişkili olabilecek çevresel ve mesleki maruziyetin ayrıntılı sorgulandığı anketler ile anamnez alınmalıdır. Potansiyel antikora karşı serum IgG antikoru, HP'ye neden olan tetikleyici ajanı belirlemede yardımcı olabilir. BAL'da lenfosit hücre analizi (±TBBx) ile YRBT bulguları birleştirildiğinde kesin tanı konulamaz ise TBBx, kriyobiopsi veya cerrahi akciğer biyopsisi kararı multidisipliner yaklaşımla alınmalıdır.

KAYNAKÇA

Raghu G, Remy-Jardin M, Ryerson CJ, et al. Diagnosis of Hypersensitivity Pneumonitis in Adults. An Official ATS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline. Am J Respir Crit Care Med 2020; 202:36–69.

BÖLÜM II

Bronşiyolit Obliterans

Zeynep ERAYMAN ÖZEN¹

Giriş

Bronşiyolit kavramı; çapı<2 mm olan küçük hava yollarını (terminal ve respiratuar bronşiyolleri) etkileyen, interstisyumun büyük oranda korunduğu, spesifik olmayan inflamatuvar hasarı tanımlamak için kullanılan histopatolojik bir tanımdır. Bronşiyoller 1-2 mm çapına kadar olan boyutlarda, submukozal bezlerin olmadığı küçük hava yollarıdır. Bronşiyolitlerin terminolojisi klinisyenler ve patologların kullandığı farklı tanımlamalar nedeniyle kafa karıştırıcı olmuştur (1,2,3).

Obliteratif bronşiyolit (OB) ya da konstriktif bronşiyolit olarak da bilinen bronşiyolit obliterans çeşitli nedenler ve durumları takiben ortaya çıkan küçük hava yolu hasarıdır (1).Sinsi başlangıçlı, progresif gidişli, küçük hava yollarının daralma ve/veya tam obliterasyonu ile karakterize nadir ve fibrozan tipte bir kronik

¹Uzman Doktor, Ankara Atatürk Sanatoryum Eğitim ve Araştırma Hastanesi

obstrüktif akciğer hastalığıdır. Obstrüksiyon inhaler tedavi ile geri döndürülemez. İnhalasyon hasarı, enfeksiyon, ilaç maruziyeti sonrası veya akciğer ya da hematopoetik hücre transplantasyonunu takiben gelişir.

Patogenez

Bronşiyolit patogenezi net değildir. Bronşiyal epitelin yaralanması süreci başlatır. Onarım işlemi, tam iyileşme ile sonuçlanabilir ya da hava yolu lümeninin daralmasına veya obliterasyonuna neden olan aşırı granülasyon dokusunun çoğalmasıyla sonuçlanabilir. Lümeninde daralmaya neden olan ya da tamamen oblitere eden, bronşiyol duvarının fibroproliferatif kalınlaşmasıdır.

Nedenler

OB, kalp-akciğer transplantasyonunun sık sekellerindendir ve akciğer transplantasyonunun kronik rejeksiyonunu gösterir. Kemik iliği transplantasyonundan sonra OB görülmesi kronik graft-versus host hastalığını temsil eder. Nadiren, altta yatan neoplazmanın ortaya çıkmasından önce görülen paraneoplastik pemfigus ile ilişkili olarak da bronşiyolit obliterans bildirilmiştir. Diğer nedenler tablo-1’de gösterilmiştir (1).

Klinik Belirtiler

Nefes darlığı ve öksürük şikayeti ile kendini gösterir. Semptomlar genellikle haftalar ve aylar içinde yavaş yavaş ilerler (2). Romatoid artritli hastalarda semptomlar tipik olarak eklem semptomlarının başlamasından birkaç yıl sonra ortaya çıkar ancak %10 hastada tanıdan önce veya tanı ile birlikte ortaya çıkabilir (4). Fizik muayenede raller ve/veya wheezing duyulabilir. Solunum Fonksiyon testi (SFT)

Diğer tanı olasılıklarını dışlamak ve hastalığın ciddiyetini belirlemek için SFT’den yararlanılır. Genellikle normaldir. Veya hava hapsi ile obstrüktif değişiklikler görülür. Rezidüel volüm ve fonksiyonel rezidüel kapasite artar. DLCO azalır (1,2).

Solunum Fonksiyon testi (SFT)

Diğer tanı olasılıklarını dışlamak ve hastalığın ciddiyetini belirlemek için SFT'den yararlanılır. Genellikle normaldir. Veya hava hapsi ile obstrüktif değişiklikler görülür. Rezidüel volüm ve fonksiyonel rezidüel kapasite artar. DLCO azalır (1,2).

Görüntüleme Yöntemleri

Direk grafide hiperinflasyon görülebilir ancak genellikle normaldir. Normal bronşiyoller genellikle ince kesit bilgisayarlı tomografide (BT) izlenmezler ancak bronşiyol duvar kalınlaşması, peribronşiyol inflamasyon, fibrozis ve dilate bronşiyol varlığında bulgu saptanabilir. Dolayısıyla OB'de yüksek rezolüsyonlu bilgisayarlı tomografide (YRBT) hava hapsi, peribronşiyoller duvarda kalınlaşma, sentrilobüler nodüller ve mozaik atenuasyon alanları görülebilir. Hava hapsinin tanısı expirum sonu YRBT ile daha iyi konur (5,6).

Fiberoptik Bronkoskopi (FOB)

Bronkoskopi ve bronkoalveolar lavaj (BAL) bulguları spesifik değildir. Bronkoskopi yapmak ayırıcı tanıda yardımcı olabilir. BAL, enfeksiyon veya diğer etyolojilerin teşhisinde yardımcı olabilir. Transbronşiyal akciğer biyopsileri genellikle bronşiyolitisi obliterans için yetersiz doku verir, ancak diğer süreçlerin dışlanmasında yardımcı olabilir (7,8).

Tanı

Sinsi başlangıçlı nefes darlığı ve öksürük ile başvuran hastalarda, özellikle semptom ve bulgular astım veya KOAH için tipik değilse bronşiyolitisi obliteranstan şüphelenilebilir. Kesin tanı akciğer biyopsisini gerektirir ancak bilinen predispozan bir inhalasyon maruziyeti ya da hematopoetik hücre veya akciğer transplantasyonu gibi yüksek olasılıklı bir klinik durumda spirometride hava akımı sınırlaması ve YRBT'de ekspiratuar hava hapsi, bronşiyal duvar kalınlaşması ve sentrilobüler nodüller varsa tanı için yeterli olabilir.

Ayırıcı tanı

Astım: Spirometride reversibilitenin pozitif olması ile bronşiyolit is obliteranstan ayrılır. DLCO'da azalma ve YRBT'de mozaik atenuasyon astımda nadirdir

KOAH: Sigara öyküsünün varlığı ve öyküde tipik etyolojik ajanların olmaması ayırt edicidir.

Hipersensitivite Pnömonisi (HP): Organik tozlara veya HP'nin diğer tipik nedenlerine maruziyet ayırt edicidir.

Sarkoidoz: Kazai fiye olmayan granülomların gösterildiği bir akciğer veya mediastinel lenf nodu biyopsisi ayırt edicidir.

Aspirasyona bağı bronşiyolit: Küçük hava yolunun hasarı olarak aspirasyonun teşhisi zor olabilir.

Bronkosentrik granülamatozis: Bronş biyopsisinde granülamatöz inflamasyonla ilişkili mantar hiflerinin varlığı ayırt edicidir.

Hipereozinofilik obliteratif bronşiolit: Bu durumun ayırt edici özellikleri arasında periferik kan eozinofil sayısının ≥ 1000 hücre/mikroL ($1 \times 10^9/L$) ve/veya bronkoalveolar lavaj eozinofillerinin $> \% 25$ olması vardır.

Tedavi

Bronşiyolit is obliterans için en uygun tedavi seçeneği bilinmemektedir. Veriler sınırlıdır. Tedaviye başlama kararı solunum yetmezliğinin ciddiyetine ve hastalığın ilerlemesinin kanıtlarına dayanır.

Semptomatik ve destekleyici tedavi:

- > İn hale bronkodilatörler
- > Antitussifler
- > USOT
- > Sigaray ı bırakma

- > Pulmoner rehabilitasyon
- > Aşı

Maruziyetin durdurulması: Bronşiyolitisi obliterans ile ilişkili bir ilaç alan hastada ilacın kesilmesi önerilir ancak bazen suçlunun ilaç mı, ilacın alınmasına gerek olan hastalık mı (örneğin RA) olduğu açık değildir. Bir çalışmada elektronik sigara ile ilişkili hastalık durumunda maruziyetin sonlanması, semptomlarla birlikte, solunum fonksiyonları ve görüntüleme bulgularının da değişmesine yol açmıştır (9).

Farmakoterapi:

- > Makrolidler: Yaygın panbronşiyolitte başarılı olmalarından dolayı, transplantasyonla ilişkili olmayan bronşiyolitisi obliteransların uzun vadeli tedavisinde giderek kullanımı artmaktadır (8,10). 3-6 aylık kullanımı önerilir. Bronşiyolitisi obliteransta makrolidlerin etkisi altta yatan hastalığa göre değişebilir.
- > Sistemik glukokortikoidler: Tipik olarak kalıcı semptomları olan ve solunum fonksiyonunda ilerleyici bozulma olan hastalar için kullanılır. 4-6 hafta içinde solunum fonksiyonunda iyileşmeye yol açmazsa, steroidler azaltılarak kesilir. Sistemik glukokortikoid tedavisinin transplantasyon dışı ve romatizmal olmayan hastalıklarla ilişkili bronşiyolitisi obliteransta etkinliği belirsizdir. Romatoid artrit ile ilişkili bronşiyolitisi obliteranslı beş hastanın ve kriptojenik bronşiyolitisi obliteranslı yedi hastanın uzun süreli takibini içeren bir vaka serisinde, hastaların hiçbirinde glukokortikoidlerle anlamlı iyileşme görülmedi, ancak yalnızca bir hastada ilerleyici solunum fonksiyon bozukluğu görüldü (11).

- > İmmünsüpresif ajanlar: Romatizmal hastalıklarla ilişkili bronşiyolit is obliteransta denenmiş ancak net bir fayda gösterilememiştir. Transplantasyonla ilişkili olmayan bronşiyolit is obliteranslı hastalarda sitotoksik immünsüpresif ajanlardan, bu ajanların altta yatan hastalığı tedavi etmek için endike olmadığı sürece kaçınıyoruz. Nakil sonrası deneyim dışında, sitotoksik immünsüpresif ajanların akciğer fonksiyonunda anlamlı bir düzelme ile ilişkili olmadığı görülmüştür (12,13).
- > Antireflü tedavi: Gastroözofageal reflü hastalığı (GÖRH), akciğer nakli alıcılarında yaygındır ve asit dışı reflü, bronşiyolit is obliterans sendromunun gelişimi ile ilişkilendirilmiştir (14,15). Akciğer nakli ile ilişkili bronşiyolit is obliterans sendromunun ilerlemesini önlemek için GÖRH için muhtemelen cerrahiye de içeren agresif tedavi önerilmiştir, ancak ek çalışmalara ihtiyaç vardır (16). Antireflü tedavinin transplant dışı bronşiyolit is obliterans hastalığında bir rolü olup olmadığı resmi olarak incelenmemiştir.
- > Akciğer transplantasyonu: 1995'ten 2018'e kadar yapılan akciğer transplantasyonlarının yaklaşık %1' i bronşiolit is obliterans tanılı hastalardan oluşmaktaydı (17).

Görüntüleme Yöntemleri

Direk grafide hiperinflasyon görülebilir ancak genellikle normaldir. Normal bronşiyoller genellikle ince kesit bilgisayarlı tomografide (BT) izlenmezler ancak bronşiyol duvar kalınlaşması, peribronşiyol inflamasyon, fibrozis ve dilate bronşiyol varlığında bulgu saptanabilir. Dolayısıyla OB'de yüksek rezolüsyonlu bilgisayarlı tomografide (YRBT) hava hapsi, peribronşiyoler duvarda kalınlaşma, sentrilobüler nodüller ve mozaik atenuasyon alanları görülebilir. Hava hapsinin tanısı expiriyum sonu YRBT ile daha iyi konur (5,6).

Fiberoptik Bronkoskopi (FOB)

Bronkoskopi ve bronkoalveolar lavaj (BAL) bulguları spesifik değildir. Bronkoskopi yapmak ayırıcı tanıda yardımcı olabilir. BAL, enfeksiyon veya diğer etyolojilerin teşhisinde yardımcı olabilir. Transbronşiyal akciğer biyopsileri genellikle bronşiyolitisi obliterans için yetersiz doku verir, ancak diğer süreçlerin dışlanması yardımcı olabilir (7,8).

Tanı

Sinsi başlangıçlı nefes darlığı ve öksürük ile başvuran hastalarda, özellikle semptom ve bulgular astım veya KOAH için tipik değilse bronşiyolitisi obliteranstan şüphelenilebilir. Kesin tanı akciğer biyopsisini gerektirir ancak bilinen predispozan bir inhalasyon maruziyeti ya da hematopoetik hücre veya akciğer transplantasyonu gibi yüksek olasılıklı bir klinik durumda spirometride hava akımı sınırlaması ve YRBT'de ekspiratuar hava hapsi, bronşiyal duvar kalınlaşması ve sentrilobüler nodüller varsa tanı için yeterli olabilir.

Ayırıcı tanı

Astım: Spirometride reversibilitenin pozitif olması ile bronşiyolitisi obliteranstan ayrılır. DLCO'da azalma ve YRBT'de mozaik atenuasyon astımda nadirdir

KOAH: Sigara öyküsünün varlığı ve öyküde tipik etyolojik ajanların olmaması ayırt edicidir.

Hipersensitivite Pnömonisi (HP): Organik tozlara veya HP'nin diğer tipik nedenlerine maruziyet ayırt edicidir.

Sarkoidoz: Kazai fiye olmayan granülomların gösterildiği bir akciğer veya mediastinel lenf nodu biyopsisi ayırt edicidir.

Aspirasyona bağlı bronşiyolit: Küçük hava yolunun hasarı olarak aspirasyonun teşhisi zor olabilir.

Bronkosentrik granülamatozis: Bronş biyopsisinde granülamatöz inflamasyonla ilişkili mantar hiflerinin varlığı ayırt edicidir.

Hipereozinofilik obliteratif bronşiolit: Bu durumun ayırt edici özellikleri arasında periferik kan eozinofil sayısının ≥ 1000 hücre/mikroL ($1 \times 10^9/L$) ve/veya bronkoalveolar lavaj eozinofillerinin $> \% 25$ olması vardır.

Tedavi

Bronşiyolititis obliterans için en uygun tedavi seçeneği bilinmemektedir. Veriler sınırlıdır. Tedaviye başlama kararı solunum yetmezliğinin ciddiyetine ve hastalığın ilerlemesinin kanıtlarına dayanır.

Semptomatik ve destekleyici tedavi:

- › İn hale bronkodilatörler
- › Antitussifler
- › USOT
- › Sigarayı bırakma
- › Pulmoner rehabilitasyon
- › Aşı

Maruziyetin durdurulması: Bronşiyolititis obliterans ile ilişkili bir ilaç alan hastada ilacın kesilmesi önerilir ancak bazen suçlunun ilaç mı, ilacın alınmasına gerek olan hastalık mı (örneğin RA) olduğu açık değildir. Bir çalışmada elektronik sigara ile ilişkili hastalık durumunda maruziyetin sonlanması, semptomlarla birlikte, solunum fonksiyonları ve görüntüleme bulgularının da değişmesine yol açmıştır (9).

Farmakoterapi:

› Makrolidler: Yaygın panbronşiyolitite başarılı olmalarından dolayı, transplantasyonla ilişkili olmayan bronşiyolititis obliteransların uzun vadeli tedavisinde giderek kullanımı

artmaktadır (8,10). 3-6 aylık kullanımı önerilir. Bronşiyolit is obliteransta makrolidlerin etkisi altta yatan hastalığa göre değişebilir.

› Sistemik glukokortikoidler: Tipik olarak kalıcı semptomları olan ve solunum fonksiyonunda ilerleyici bozulma olan hastalar için kullanılır. 4-6 hafta içinde solunum fonksiyonunda iyileşmeye yol açmazsa, steroidler azaltılarak kesilir. Sistemik glukokortikoid tedavisinin transplantasyon dışı ve romatizmal olmayan hastalıklarla ilişkili bronşiyolit is obliteransta etkinliği belirsizdir. Romatoid artritle ilişkili bronşiyolit is obliteranslı beş hastanın ve kriptojenik bronşiyolit is obliteranslı yedi hastanın uzun süreli takibini içeren bir vaka serisinde, hastaların hiçbirinde glukokortikoidlerle anlamlı iyileşme görülmedi, ancak yalnızca bir hastada ilerleyici solunum fonksiyon bozukluğu görüldü (11).

› İmmünsüpresif ajanlar: Romatizmal hastalıklarla ilişkili bronşiyolit is obliteransta denenmiş ancak net bir fayda gösterilememiştir. Transplantasyonla ilişkili olmayan bronşiyolit is obliteranslı hastalarda sitotoksik immünsüpresif ajanlardan, bu ajanların altta yatan hastalığı tedavi etmek için endike olmadığı sürece kaçınıyoruz. Nakil sonrası deneyim dışında, sitotoksik immünsüpresif ajanların akciğer fonksiyonunda anlamlı bir düzelme ile ilişkili olmadığı görülmüştür (12,13).

› Antireflü tedavi: Gastroözofageal reflü hastalığı (GÖRH), akciğer nakli alıcılarında yaygındır ve asit dışı reflü, bronşiyolit is obliterans sendromunun gelişimi ile ilişkilendirilmiştir (14,15). Akciğer nakli ile ilişkili bronşiyolit is obliterans sendromunun ilerlemesini önlemek için GÖRH için muhtemelen cerrahiye de içeren agresif tedavi önerilmiştir, ancak ek çalışmalara ihtiyaç vardır (16). Antireflü tedavinin transplant dışı bronşiyolit is obliterans hastalığında bir rolü olup olmadığı resmi olarak incelenmemiştir.

› Akciğer transplantasyonu: 1995'ten 2018'e kadar yapılan akciğer transplantasyonlarının yaklaşık %1' i bronşiyolit is obliterans tanılı hastalardan oluşmaktaydı (17).

Tablo 1. ObliteratifBronşiyolit Nedenleri

İnhalasyon hasarı	İlaç ilişkili
Toksik duman hasarı	Organ transplantasyonu
Mineral tozlar	Kemik iliği
İrritan gazlar	Kalp
Elektronik sigara	Akciğer
Postenfeksiyöz	Romatizmal hastalıklar
Virüsler	Romatoid artrit
RSV	Sjögren sendromu
Adenovirüs veya rinovirüs	SLE
İnfluenza veya parainfluenza	Polimiyozit/Dermatomiyo zit
Varicella zoster	Nadir Durumlar
CMV	ARDS
HIV	Ataksi telenjektazi
Diğer enfeksiyöz ajanlar	Malign histiyositozis
<i>Bordetella pertussis</i>	Paraneoplastik pemfigus
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	Primer biliyer kolanjit
<i>Nocardia</i>	Ülseratif kolit
İlaç ilişkili	Vaskülitler
Busulfan	İdyopatik
Kokain	Kriptojenik bronşiyolitis obliterans
Altın	
Nimesulid	
Penisilamin	
Rituximab	
Sulfasalazin	
Sulfamethoxypyridazine	

KAYNAKÇA

1.King TE Jr. Bronchiolitis. In: InterstitialLungDisease, 5th ed, Schwarz MI, King TE Jr (Eds), People'sMedical Publishing House, Shelton, CT, USA 2011. p.1003.

2.Barker AF, Bergeron A, Rom WN, Hertz MI.Obliterativebronchiolitis. N Engl J Med 2014; 370:1820.

3.Garg K, Lynch DA,Newell JD, King TE Jr. Proliferativeandconstrictivebronchiolitis: classificationandradiologicfeatures. AJR Am J Roentgenol 1994; 162:803.

4.Devouassoux G, Cottin V, Lioté H, et al. Characterisation of severe obliterativebronchiolitis in rheumatoidarthritis. Eur Respir J 2009; 33:1053.

5.Pipavath SJ, Lynch DA,Cool C, et al. Radiologicandpathologicfeatures of bronchiolitis. AJR Am J Roentgenol 2005; 185:354.39.Lee GM, Carroll MB, Galvin JR, Walker CM. MosaicAttenuationPattern: A Guide to Analysis with HRCT. RadiolClin North Am 2022; 60:963.

6.Lee GM, Carroll MB, Galvin JR, Walker CM. MosaicAttenuationPattern: A Guide to Analysis with HRCT. RadiolClin North Am 2022; 60:963.

7.Ryu JH, Myers JL, Swensen SJ. Bronchiolardisorders. Am J RespirCritCareMed 2003; 168:1277.

8.Lynch JP 3rd, Weigt SS, DerHovanessian A, et al. Obliterative (constrictive) bronchiolitis. Semin RespirCritCareMed 2012; 33:509.

9.Hariri LP, Flashner BM, Kanarek DJ, et al. E-CigaretteUse, Small AirwayFibrosis, andConstrictiveBronchiolitis. NEJM Evid 2022; 1.

10. Azuma A, Kudoh S. Securing the safety and efficacy of macrolide therapy for chronic small airway diseases. *Intern Med* 2005; 44:167.

11. Kraft M, Mortenson RL, Colby TV, et al. Cryptogenic constrictive bronchiolitis. A clinicopathologic study. *Am Rev Respir Dis* 1993; 148:1093.

12. Parambil JG, Yi ES, Ryu JH. Obstructive bronchiolar disease identified by CT in the non-transplant population: analysis of 29 consecutive cases. *Respirology* 2009; 14:443.

13. Akpınar-Elci M, Travis WD, Lynch DA, Kreiss K. Bronchiolitis obliterans syndrome in popcorn production plant workers. *Eur Respir J* 2004; 24:298.

14. Reder NP, Davis CS, Kovacs EJ, Fisichella PM. The diagnostic value of gastroesophageal reflux disease (GERD) symptoms and detection of pepsin and bile acids in bronchoalveolar lavage fluid and exhaled breath condensate for identifying lung transplantation patients with GERD-induced aspiration. *Surg Endosc* 2014; 28:1794.

15. Davis CS, Mendez BM, Flint DV, et al. Pepsin concentrations are elevated in the bronchoalveolar lavage fluid of patients with idiopathic pulmonary fibrosis after lung transplantation. *J Surg Res* 2013; 185:e101.

16. Abbassi-Ghadi N, Kumar S, Cheung B, et al. Anti-reflux surgery for lung transplant recipients in the presence of impedance-detected duodenogastroesophageal reflux and bronchiolitis obliterans syndrome: a study of efficacy and safety. *J Heart Lung Transplant* 2013; 32:588.

17. Chambers DC, Cherikh WS, Harhay MO, et al. The International Thoracic Organ Transplant Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Thirty-

sixthadultlungandheart-lungtransplantation Report-2019;
Focustheme: Donorandrecipient size match. J HeartLung Transplant
2019; 38:1042.

BÖLÜM I

Kronik Tromboembolik Pulmoner Hipertansiyon

Maşide ARI¹

Kronik tromboembolik pulmoner hipertansiyon (KTEPH), sıklıkla akut pulmoner tromboemboli (PTE)'nin nadir ve geç görülen bir komplikasyonudur. Pulmoner arter(PA)'lerin organize olmuş trombüslerle kalıcı obstrüksiyonu, buna bağlı olarak kan akımında değişiklik ve pulmoner mikrovasküler yatakta revaskülarizasyon ile gelişen pulmoner hipertansiyon (PH)'dur (1). Dünya Sağlık Örgütü Pulmoner Hipertansiyon Sınıflandırması'nda Pulmoner arterin tıkanmasına bağlı PH grubunda (Grup 4) yer alır. 6. Dünya Pulmoner Hipertansiyon Sempozyumu'nda alınan karara göre, ortalama pulmoner arter basıncı (mPAP)'nın >20 mmHg, ortalama pulmoner kapiller kama basıncı (PCWP)≤'nin 15 mmHg ve pulmoner vasküler direnç (PVR)'in> 3 Wood birimi üzerinde olması ile tanı konulan prekapiller pulmoner hipertansiyondur (2).

¹ Uzman Doktor, Ankara Atatürk Sanatoryum Eğitim ve Araştırma Hastanesi

1. İnsidans

KTEPH kliniğinin akut PTE nedeni ile değerlendirilen hastalarla benzer olması ve erken semptomların az olması nedeniyle KTEPH'in gerçek prevalansı ve insidansı bilinmemektedir. Ancak akut PTE sonrası % 1-5 arasında olduğu tahmin edilmektedir (3). Retrospektif bir seride, PTE'li 899 hastadan yaklaşık %1'inde KTEPH geliştiğini bildirilmiştir (4). PTE hastalarının prospektif olarak iki yıl takip edildiği bir çalışmada ise hastaların %2.8-4.8'inde KTEPH geliştiği bildirilmiştir (5).

2. Patogenez

Akut PTE'li çoğu hastada KTEPH gelişmediği bilinmektedir (6). Trombüsün rezolüsyonun sağlanamamasında en önemli risk faktörünün hiperkoagülopati ve fibrotik pıhtılar olduğu düşünülmektedir.

KTEPH gelişiminde rol aldığı düşünülen diğer nedenler:

- Endojen fibrinolitik mekanizmalarda yetersizlik
- Plazmin aracılı lizise dirençli fibrin varyantlarına sahip olmaları (7)
- Tromboemboli olmaksızın arteriyopatinin veya in situ trombozun varlığıdır (8).

3. Risk Faktörleri

KTEPH gelişimi için birçok risk faktörü tanımlansa da hiçbiri kesinlik kazanmamıştır. Klok ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada, akut PTE'li hastalarda sağ ventriküler (RV) fonksiyon bozukluğunun KTEPH gelişimi için belirleyici olabileceğini belirtilmiştir (9).

Belirtilen diğer risk faktörleri arasında provoke edilmemiş PTE, akut olayın tanısının geç konulması (örneğin iki hafta), trombüs yükünün fazla olması, tekrarlayan embolik olaylar, trombofilik bozukluklar (örneğin antifosfolipid antikör sendromu), kanser öyküsü, inflamatuvar bağırsak hastalıkları, splenektomi,

kadın cinsiyetinde ileri yaş, ‘0’ dısı kan grupları yer almaktadır (10) (11) (12).

4.Klinik Bulgular ve Fizik Muayene

KTEPH’li hastalar tipik olarak ilerleyici nefes darlığı ve egzersiz intoleransı ile başvurur. İlerleyen dönemlerde başvuran hastalarda RV disfonksiyona bağlı olarak periferik ödem, egzersize bağlı göğüs ağrısı, senkop veya halsizlik görülebilir. Göğüs ağrısı, bacaklarda ağrı-şişlik gibi PTE veya venöz tromboemboli (VTE) ile uyumlu bulgular da görülebilir.

KTEPH’te fizik muayene tamamen normal olabileceği gibi hastalığın ileri evresinde sağ kalp yetersizliğine bağlı bulgular da gözlenebilir. Pretibial ödem, asit, juguler venöz dolgunluk ve pletore eşlik edebilir. Ayrıca kardiyak muayenede; S₂’nin pulmoner komponentinde sertleşme, sağ ventriküler S₃, triküspit yetersizliğine bağlı pansistolik üfürüm ve pulmoner yetersizliğe bağlı diastolik üfürüm tespit edilebilen diğer bulgular arasındadır. Solunum sistemi muayenesi genellikle normaldir. Ancak RV yetmezliğe bağlı plevral sıvı gelişmesi halinde oskültasyonda akciğer seslerinde azalma, vibrasyon torasikte azalma, perküsyonda matite alınabilir.

5. Görüntüleme Bulguları

5.1. Akciğer Grafisi Bulguları

KTEPH’i olan bir hastada sıklıkla akciğer grafisi anormaldir ancak izlenen bulgular sıklıkla KTEPH’ten bağımsız, PH ile ilişkilidir.

-Pulmoner konusta belirginleşme: Pulmoner trunkus ve sol ana PA’daki çap artışı nedeniyle ortaya çıkar.

-Pulmoner arter çapında artış: PA basıncının artması halinde, pulmoner arter çapı sıklıkla 16 mm üzerindedir.

-Budanmış ağaç manzarası: Artmış pulmoner vasküler basınç ile ilişkili olarak büyük pulmoner arterlerde genişleme ve distaldeki arterlerin kanlanmanın azalmasına bağlı olarak periferik pulmoner arterlerin izlenememesi durumudur.

-Atriyal genişleme: PH etiyolojisine bağlı olarak sağ ve/veya sol atriyumda genişleme olabilir. RV iş yükünün artışı ve triküspit yetersizliği bağlı olarak sağ atriyal büyüme görülebilir.

-Sağ ventrikül hipertrofisi: Pulmoner arter basıncındaki artış RV'nin ön yükünde artışa sebep olur. Bu da RV hipertrofisi ile sonuçlanabilir. Bu durum da direkt grafide kardiyak apeksin yukarı doğru yükselmesi ile kendini gösterir.

5.2. Bilgisayarlı Tomografi Bulguları

PH etiyolojisi araştırılırken en sık kullanılan görüntüleme yöntemlerinden birisi bilgisayarlı tomografi(BT)'dir. PH'nin BT bulguları 4 grupta incelenebilir.

5.2.1. Ekstrakardiyak vasküler bulgular

Pulmoner trunkus çapının artması: Bifurkasyon seviyesinde ana pulmoner arterin uzun aksından ölçüm yapılır. 29 mm ve üzerinde olması halinde PH akla getirilmelidir.

Pulmoner trunkus çapının asendan aorta çapına oranında artış: Ölçüm, aksiyal kesitlerde sağ ana pulmoner arter bifurkasyonu seviyesinden yapılır ve bu oran 1'in üzerinde ise PH açısından uyarıcıdır.

Genişlemiş pulmoner arterler

Geçirilmiş pulmoner emboli bulgusu: Dilate pulmoner trunkus varlığında (>29 mm); lobar pulmoner arterlerin 3 veya daha fazlasında genişleme olması, segment arteri/bronş çapı oranı 1:1-1:1.25 aralığından fazla olması ve arteriyel genişlemeye neden olacak parankimal bozukluk olmaması durumudur.

5.2.2. Kardiyak bulgular

Sağ ventrikül hipertrofisi (duvar kalınlığı >4 mm)

Sağ ventrikül genişlemesi (aksiyel planda ölçülmelidir, sağ/sol ventrikül oranı >1)

İnterventriküler septumda düzleşme

Sağ ventrikül ejeksiyon fraksiyonunda azalma

İnferiyör vena kava ve hepatik venlerde genişleme

5.2.3. Parankimal Bulgular

Neovaskülarizasyon: Sentrilobuler pulmoner arteriollerden çıkan, sınırları belirsiz, normal pulmoner arter anatomisine uymayan vasküler yapılar oluşması durumudur. Ciddi PH'nin göstergesidir.

5.2.4. Mediastinal Bulgular

Özellikle KTEPH'te bronşial arter hipertrofisi görülebilir.

6. Transtorasik Ekokardiyografi Bulguları

Transtorasik Ekokardiyografi(EKO), PH'nin kardiyak etkilerini kolayca görüntüleme, etiyolojik alt tiplerini saptama, tedavinin takibi ve prognozun değerlendirmesinde girişimsel olmayan en önemli görüntüleme yöntemidir (13).

PH'de ekokardiyografik olasılığını değerlendirmenin ilk adımı, zirve triküspit yetersizlik akımı hızı (TYAH) ölçmektir. Bu akım 3.4 m/s'den fazlaysa, PH olma olasılığı yüksektir. Hasta ileri bir merkeze yönlendirilmelidir.

PA'nın çapı sıklıkla genişlemiştir ve 25 mm üzerindedir. PH'de sağ ventrikülde genişleme izlenebilir. Sistolik fonksiyonları azalmış ve basınç yüklenmesine bağlı olarak sağ ventrikül duvar kalınlığı artabilir. Bu durumda EKO'da diyastol sonunda sağ ventrikül bazal çapının sol ventrikül bazal çapına oranı >1 olarak izlenir.

7. Solunum Fonksiyon Testi Bulguları

Pulmoner hipertansiyon tanı algoritmasında etiyolojiyi belirlemek için önerilen tetkikler arasındadır. KTEPH'e özgü herhangi bir bulgu yoktur. Asıl amaç kronik akciğer hastalıklarına bağlı PH'yi (Grup 3 PH) dışlamaktır. Akciğer hastalıklarından bağımsız olarak değerlendirildiğinde karbon monoksit difüzyon kapasitesi (DLCO)'nin azalması PH olgularında en sık rastlanılan solunum fonksiyon bozukluğudur. Gerek pulmoner arteriyel

hipertansiyon gerekse de diğer PH tiplerinde DLCO kapasitesinin ileri derecede azalması (< %45) kötü sonlanım ile ilişkilendirilmiştir (14).

8. Arter Kan Gazı Bulguları

KTEPH'e özgü olmasa da alveoler hiperventilasyon nedeniyle, arteriyel karbondiyoksit basıncı azalmış olup arteriyel oksijen basıncı normal ya da hafif düşüktür (15). Ayrıca oksijen destek tedavisini planlamak amacıyla da arter kan gazı analizi yapılmalıdır.

9. Biyokimyasal Testler

Pulmoner hipertansiyon ve/veya KTEPH için tanısal, spesifik biyokimyasal test yoktur. PH'ye bağlı uç organ hasarının tanımlanması için bütün hastalarda rutin biyokimya, hemogram testlerinin yapılması önerilir (16). Diğer PH nedenlerinin dışlanması amacıyla; altta yatan bağ dokusu hastalığı (sistemik sklerozis, sistemik lupus eritematozis gibi) için romatolojik testler, hepatit ve HIV tetkiklerinin gönderilmesi önerilir.

Pulmoner hipertansiyonda miyokard duvarında artan stres kardiyomiyositlerden BNP, NT-pro-BNP'nin salınımında artışa neden olur ve kötü prognositik faktörler arasında yer alır (17).

KTEPH olgularında ekspirasyon havasında ölçülen nitrik oksit (FENO)'in sağlıklı kontrol grubuna kıyasla daha düşük olduğu gösterilmiştir (18). Ancak rutinde değerlendirilen parametreler arasında değildir.

10. KTEPH Tanısı

KTEPH konusunda farkındalığın yeterince olmaması nedeniyle tanı çoğu zaman gecikmektedir. Bu nedenle akut PTE klinik tablosu ile başvuran her hastada KTEPH akılda bulundurulmalıdır. BTPA'de intraluminal dolum defekti dışında trombüsün damar duvarına paralel seyretmesi ve geniş aç yapması, poststenotik dilatasyon veya anevrizma, bant oluşumu, mozaik perfüzyon, trombüs içerisinde rekanalizasyon ya da kalsifikasyon

gibi KTEPH düşündürecek bulgular arasındadır. Akut PTE hastasında, KTEPH aşağıdaki durumlarda özellikle dikkate edilmelidir.

- BTPA’da radyolojik bulguların KTEPH’yi düşündürmesi ve/veya EKO’da tahmini oPAB > 60 mmHg olması,
- PTE sonrası takiplerde semptomların gerilememesi
- KTEPH için risk faktörünün olması
- KTEPH tahmin puanını gibi skorları yüksek olan asemptomatik hastalar (19)

Akut PTE hastalarında “Leiden KTEPH tahmin puanı” olarak adlandırılan skorlama sistemi erken tanıda yol gösterici olabilir. Bu skorlama sisteminde toplam puanın 6’nın üzerinde olması KTEPH için yüksek riskli olarak kabul edilir (19).

Tablo 1. Leiden KTEPH tahmin puanı

Leiden KTEPH tahmin puanı	
Unprovoked PTE varlığında +6 puan Hipotiroidizm varlığında +3 puan Semptomların PTE tanısından > 2 hafta önce başlamış ise + 3 puan Tomografide sağ ventrikül disfonksiyonu varlığında +2 puan	Diabetes mellitus varlığında -3 puan Trombolitik ya da cerrahi tedavi uygulanmış ise -3 puan

PTE: Pulmoner Tromboembolizm KTEPH: Kronik Tromboembolik Pulmoner Hipertansiyon

KTEPH tanısı için öncelikli yapılması gereken tetkik ventilasyon/perfüzyon (V/P) akciğer sintigrafisidir. Sintigrafide ventilasyon defekti gözlenmeyip, en az bir segmental ya da daha geniş perfüzyon defektinin saptanması tanıyı desteklemektedir. V/Q sintigrafisine SPECT eklenmesi KTEPH tanısında duyarlılığı artırmaktadır (20). Sintigrafi, KTEPH için %96-97 duyarlılığa ve %90-95 özgüllüğe sahiptir. (21). Bu nedenle Normal bir V/Q

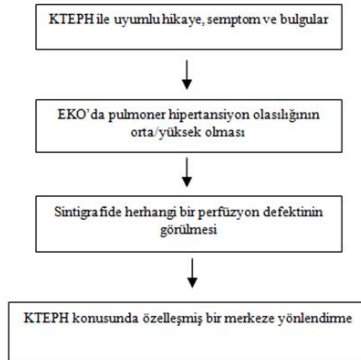
sintigrafisi varlığında KTEPH şekilde dışlanabilir. Ayrıca parankimal akciğer hastalığı yoksa, perfüzyonun normal olması, %98’lik bir negatif prediktif değerle KTEPH’i dışlamaktadır (22).

EKO ile Pulmoner arter basıncında artış saptanan hastada, sintigrafide herhangi bir perfüzyon defekti söz konusu olduğunda sağ kalp kateterizasyonu (SKK) yapılarak, PH tanısı doğrulanmalıdır. Bu sebeple şüphelenilen hastalar KTEPH merkezlerine geç kalınmadan yönlendirilmelidir.

Pulmoner anjiyografi ile SKK, KTEPH tanısı ve cerrahiye uygun hastaların belirlenmesinde altın standart olarak kabul edilmektedir (23).

En az üç aylık etkin antikoagülasyona rağmen aşağıdaki kriterlerin varlığında tanı kesinleşir (2)

1. Pulmoner hipertansiyon semptomlarının olması,
2. Sağ kalp kateterizasyonunda ortalama PAB > 20 mmHg, pulmoner arter kapiller kama basıncı (PAWP) ≤ 15 mmHg veya ölçülemeyen PAWP olması,
3. Pulmoner arterlerde kronik/organize trombüsün görüntülenmesi



Şekil1. Kronik Tromboembolik Pulmoner Hipertansiyon Tanısal Yaklaşım

11. KTEPH’te Tedavi

KTEPH kuşkusuz olan her hasta, tanının kesinleştirilmesi ve tedavinin belirlenmesi için hızla deneyimli bir PH merkezine yönlendirilmelidir. Tedavisi; göğüs hastalıkları, kardiyoloji, kalp damar cerrahisi, radyoloji, nükleer tıp, anestezi ve yoğun bakım uzmanlarından oluşan multidisipliner konseyde değerlendirilmelidir.

11.1.Cerrahi Tedavi

KTEPH’te tek küratif tedavi pulmoner endarterektomi (PEA)’dir (24). Tanı yöntemlerindeki gelişmeler, cerrahi teknikler ve postoperatif bakımdaki ilerlemeler sayesinde düşük mortalite ile uygulanabilmektedir. Başarılı bir PEA sonrası hemodinaminin normalleşmesi beklenir, egzersiz kapasitesi iyileşir ve sağkalımı artar (25).

Ameliyat kararı verilirken en önemli parametreler PH şiddeti, RV yetersizliğinin derecesi ve obstrüksiyonun seviyesi ve ulaşılabilirliğidir.

KTEPH’li her hastada önceliğin cerrahi tedavi olduğu akılda bulundurulmalıdır. Genel olarak komorbiditesi az olup, trombüsün proksimalde olduğu hastalar PEA’dan belirgin fayda görür.

PEA aşağıdaki 4 kritere göre karar verilir (26):

Trombüsün cerrahi erişilebilirliği

Hemodinami ve/veya ventilasyon bozukluğunun varlığı ve ciddiyeti

Komorbiditelerinin ameliyatın mortalite riski üzerine etkisi

Hastanın ameliyat için rızasının olması

Ana pulmoner arterler, lobar arterler, segmenter ve subsegmenter arterler seviyesinde bir kronik trombüs varlığı operasyon için uygun kabul edilmektedir. Ancak daha distal hastalığa cerrahi olarak ulaşmak mümkün değildir.

PEA'den daha az fayda göreceği düşünülen hasta grupları aşağıda belirtilmiştir.

VTE öyküsünün olmaması

Dünya Sağlık Örgütü (WHO) fonksiyonel sınıf IV

Hastanın ileri derecede akciğer veya sol kalp hastalığının olması

İleri derecede sağ kalp yetmezliği (ileri derecede artış pulmoner vasküler direnç)

Önemli ölçüde alt lob hastalığının olmaması (27)

KTEPH'te uzun süre yüksek basınç altında kalan, fonksiyonları bozulmuş bir RV olması nedeniyle bu hastalarda operasyon öncesi sağ kalp yetersizliği bulguları gözlenir. Bu nedenle operasyon öncesi ileri sağ kalp yetmezliği olan hastalar için medikal tedavi başlanması yaygındır ancak kesin tedaviyi geciktirmesi açısından tartışmalı bir konu olmaya devam etmektedir (2).

11.2. Balon Pulmoner Anjioplasti

Balon pulmoner anjioplasti (BPA) subsegmentin distalindeki lezyonlarda, vaka tecrübesi fazla olan merkezlerde cerrahinin uygun olmadığı hastalarda yapılabilir (19). Ayrıca, cerrahi sonrası rezidü lezyonlar veya rekürrent trombüsler için de BPA düşünülebilir.

BPA için en geniş çaplı verilerin elde edildiği çok merkezli bir çalışmada PAB'nin gerilediği ve hemodinamik sonuçların düzeldiği bildirilmiştir (28). Ancak mortalitesinin PEA ile benzer olduğu bu sebeple deneyimli merkezlerde uygulanması gerektiği vurgulanmıştır.

11.3. KTEPH'te Medikal Tedavi

KTEPH'in optimal medikal tedavisi; antikoagülanlar, kalp yetmezliği durumunda diüretikler ve hipoksemi durumunda oksijen desteğinden oluşur. Hastalığın temel patofizyolojik özelliği pıhtının

çözünmesinde yetersizlik ve tekrarlayan PTE olduğundan ömür boyu terapötik antikoagülasyon önerilir.

Tedavide vitamin K antagonistleri (VKA) yaygın olarak kullanılır. Son yıllarda yeni nesil oral antikoagülanların (YOAK) alternatif olarak verildiği görülese de yapılan birkaç çalışmada rekürrensin daha sık olduğu izlenmiştir (29) (30). Ayrıca antifosfolipid antikor sendromlu hastalarda (KTEPH’te normal popülasyona göre sık gözlenir) VKA’lar önerilir.

Uygun KTEPH hastalarında PH’nin medikal tedavisinde onaylanan tek ilaç, çözülebilir guanilat siklaz stimülatörü olan Riociguat’tır (31). Oral bir ilaç olan riociguatın başlangıç dozu 0.5 mg, günde üç kezdir. Yan etkiler kontrol edilerek titre edilir ve optimal doz olan günde üç kez 2.5 mg’a ulaşılır.

PH’de medikal tedavi aşağıdaki durumlarda önerilir (32):

Küçük damar vaskülopatisi ve/veya distal trombüsleri olduğu için PEA yapılamayan hastalar

PEA için uygun oldukları halde hemodinamisi bozuk hastalar

PEA’ye rağmen kalıcı pulmoner hipertansiyonu olan hastalar

Pulmoner endarterektomiye kabul etmeyen hastalar

DSÖ fonksiyonel sınıf (FS) III-IV’te ameliyat edilemeyen ve riociguata yeterli yanıt alınamayan durumlarda treprostinil düşünülebilir (33). FS III-IV olan PH hastalarını içeren bir çalışmada inhale ilioprostun, pulmoner hemodinamiyi, semptomları ve yaşam kalitesinin iyileştiği belirtilmiştir. (34). Ancak bu ilaçların deneyimli merkezlerde değerlendirilmesi ve endikasyon dışı onaya başvurulması gerekmektedir.

Kronik Tromboembolik Hastalık(KTEH)

Hastada başka bir nedenle açıklanamayan nefes darlığı, azalmış fonksiyonel kapasite, yetersiz kardiyak rezerv ile birlikte PA’da perfüzyon defekti mevcuttur. Bu hasta grubunda trombüs devam etmesine rağmen hemodinamik bulgular (oPAB) istirahatte

normaldir ve PH görülmez. Bu durum kronik tromboembolik hastalık (KTEH) veya Post-Pulmoner Emboli Sendromu olarak adlandırılır.

Akut PTE sonrası hastaların %30'unda yeni başlamış veya artmış dispne ve %50'sinde kalıcı perfüzyon defektleri görülebilir (Klok FA v. K., 2010). Bu durum KTEH'in tanısını zorlaştırmaktadır. Ayrıca KTEH'in ayırıcı tanısında diğer akciğer hastalıkları ve sol kalp yetmezliği akla getirilmelidir. Solunum fonksiyon testi, Toraks BT, kardiyopulmoner egzersiz testleri ve EKO ile ayırıcı tanı yapılması önerilir.

KTEH'te istirahatatta PH olmasa da egzersiz kapasitesindeki azalmanın iki nedeni tanımlanmıştır.

-Egzersize bağlı PH: Pulmoner arter basınç-akım ilişkisindeki eğim artışı (36)

-Artmış ölü-boşluk ventilasyonu ve yetersiz ventilasyonudur (37).

Posttrombotik tıkanıklıkları devam eden bu hastalarda bu konuda uzmanlaşmış bazı merkezlerde PEA yapıldığı literatürde yer almaktadır (38). Ancak antikoagülan tedavinin devamı dışında onaylı herhangi bir ilaç ve/veya girişimsel tedavi bulunmamaktadır. Bu hastaların deneyimli merkezlerde yakından takibi önerilir.

KAYNAKÇA

1. Simonneau G, Montani D, Celermajer DS et al. Haemodynamic definitions and updated clinical classification of pulmonary hypertension. *Eur Respir J*. 24, 2019, Cilt 53(1), 1801913.

2. Humbert M, Kovacs G, Hoeper MM et al. 2022 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eur Heart J*. 2022, Cilt 43(38), 3618-3731.

3. Pengo V, Lensing AW, Prins MH et al. Incidence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension after pulmonary embolism. *N Engl J Med*. 350(22) 27 2004, s. 2257-64.

4. Dartevelle P, Fadel E, Mussot S et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir J*. 2004, s. 637-48.

5. Fauché A, Presles E, Sanchez O et al. Frequency and predictors for chronic thromboembolic pulmonary hypertension after a first unprovoked pulmonary embolism: Results from PADIS studies. *J Thromb Haemost*. 2022, s. 2850-2861.

6. Lang IM, Pesavento R, Bonderman D, Yuan JX. Risk factors and basic mechanisms of chronic thromboembolic pulmonary hypertension: a current understanding. *Eur Respir J*. 2013, Cilt 41(2), 462-8.

7. Morris TA, Marsh JJ, Chiles PG et al. Fibrin derived from patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension is resistant to lysis. *Am J Respir Crit Care Med*. 1, 2006, Cilt 173(11), 1270-5.

8. Egermayer P, Peacock AJ. Is pulmonary embolism a common cause of chronic pulmonary hypertension? Limitations of the embolic hypothesis. *Eur Respir J*. 2000, Cilt 15(3), 440-8.

9. Klok FA, Dzikowska-Diduch O, Kostrubiec M et al. Derivation of a clinical prediction score for chronic thromboembolic

pulmonary hypertension after acute pulmonary embolism. *J Thromb Haemost.* 2016, Cilt 14(1), 121-8.

10. Pepke-Zaba J, Delcroix M, Lang I et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH): results from an international prospective registry. *Circulation.* 1, 2011, Cilt 124(18), 1973-81.

11. Lang IM, Simonneau G, Pepke-Zaba JW et al. Factors associated with diagnosis and operability of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. A case-control study. *Thromb Haemost.* 2013, Cilt 110(1), 83-91.

12. Rosen K, Raanani E, Kogan A et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension in patients with antiphospholipid syndrome: Risk factors and management. *J Heart Lung Transplant.* 2022, Cilt 41(2), 208-216.

13. S, Eroglu. How to assess pulmonary hypertension with echocardiography? *Turkish Cardiology Association Research.* 2015, Cilt 43(1), 109-16.

14. Sun XG, Hansen JE, Oudiz RJ et al. Pulmonary function in primary pulmonary hypertension . *J Am Coll Cardiol.* 19, Cilt 41(6), 1028-35.

15. Hoeper MM, Pletz MW, Golpon H et al. Prognostic value of blood gas analyses in patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J.* 2007, Cilt 29(5), 944-50.

16. Hickey PM, Lawrie A, Condliffe R. Circulating Protein Biomarkers in Systemic Sclerosis Related Pulmonary Arterial Hypertension: A Review of Published Data. *Front Med (Lausanne).* 6, 2018, Cilt 5, 175.

17. Blyth KG, Groenning BA, Mark PB et al. NT-proBNP can be used to detect right ventricular systolic dysfunction in pulmonary hypertension. *Eur Respir J.* 2007, Cilt 29(4), 737-44.

18. Akbay NO, Bingol Z, Kiyan E et al. Fractional Exhaled Nitric Oxide Measurement in Pulmonary Hypertension: A Follow-Up Study. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2018, Cilt 24(3), 483-488.
19. Delcroix M, Torbicki A, Gopalan D et al. ERS statement on chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir J*. 17, 2021, Cilt 57(6), 2002828.
20. Soler X, Hoh CK, Test VJ et al. Single photon emission computed tomography in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Respirology*. 2011, Cilt 16(1), 131-7.
21. Tunariu N, Gibbs SJ, Win Z et al. Ventilation-perfusion scintigraphy is more sensitive than multidetector CTPA in detecting chronic thromboembolic pulmonary disease as a treatable cause of pulmonary hypertension. *J Nucl Med*. 2007, Cilt 48(5), 680-4.
22. He J, Fang W, Lv B et al. Diagnosis of chronic thromboembolic pulmonary hypertension: comparison of ventilation/perfusion scanning and multidetector computed tomography pulmonary angiography with pulmonary angiography. *Nucl Med Commun*. 2012, Cilt 33(5), 459-63.
23. Kim NH, Delcroix M, Jenkins DP et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 24, 2013, Cilt 62(25 Suppl), D92-9.
24. Banks DA, Pretorius GV, Kerr KM, Manecke GR. Pulmonary endarterectomy: Part II. Operation, anesthetic management, and postoperative care. *Semin Cardiothorac Vasc Anesth*. 2014, Cilt 18(4), 331-40.
25. Jenkins D, Madani M, Fadel E et al. Pulmonary endarterectomy in the management of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir Rev*. 15, Cilt 26(143), 160111.
26. Fedullo P, Kerr KM, Kim NH et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med*. 15, 2011, Cilt 183(12), 1605-13.

27. Kim NH, Delcroix M, Jais X et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir J*. 24, Cilt 53(1), 1801915.

28. Ogawa A, Satoh T, Fukuda T et al. Balloon Pulmonary Angioplasty for Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension: Results of a Multicenter Registry. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2017, Cilt 10(11), e004029.

29. Bunclark K, Newnham M, Chiu YD et al. A multicenter study of anticoagulation in operable chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *J Thromb Haemost*. 2020, Cilt 18(1), 114-122.

30. Humbert M, Simonneau G, Pittrow D et al. Oral anticoagulants (NOAC and VKA) in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *J Heart Lung Transplant*. 2022, Cilt 41(6), 716-721.

31. Ghofrani HA, D'Armini AM, Grimminger F et al. Riociguat for the treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *N Engl J Med*. 25, 2013, Cilt 369(4), 319-29.

32. Rubin LJ, Hoeper MM, Klepetko W et al. Current and future management of chronic thromboembolic pulmonary hypertension: from diagnosis to treatment responses. *Proc Am Thorac Soc*. 2006, Cilt 3(7), 601-7.

33. Sadushi-Kolici R, Jansa P, Kopec G et al. Subcutaneous treprostinil for the treatment of severe non-operable chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTREPH): a double-blind, phase 3, randomised controlled trial. *Lancet Respir Med*. 2019, Cilt 7(3), 239-248.

34. Krug S, Hammerschmidt S, Pankau H et al. Acute improved hemodynamics following inhaled iloprost in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Respiration*. 2008, Cilt 76(2), 154-9.

35. Klok FA, van Kralingen KW, van Dijk AP, Heyning FH, Vliegen HW, Huisman MV. Prospective cardiopulmonary screening program to detect chronic thromboembolic pulmonary hypertension in patients after acute pulmonary embolism. *Haematologica*. 2010, 95(6):970-5. .

36. van Kan C, van der Plas MN et al. Hemodynamic and ventilatory responses during exercise in chronic thromboembolic disease. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2016, Cilt 152(3), 763-71.

37. Y, Velibey. How should the cardiopulmonary exercise test be interpreted in heart failure? *Turk Kardiyol Dern Ars*. 2019, Cilt 47(6), 521-528.

38. Madani MM, Auger WR, Pretorius V et al. Pulmonary endarterectomy: recent changes in a single institution's experience of more than 2,700 patients. *Ann Thorac Surg*. 2012, Cilt 94(1), 97-103.

BÖLÜM IV

Malign Plevral Efüzyonda Kalıcı Tünelli Plevral Kateterin Endikasyonları ve Spontan Plörodezis Oluşumundaki Etkinliği

Hıdır ESME

Giriş

Malign plevral efüzyon (MPE), ileri evre akciğer kanserli hastaların %50'sinde ortaya çıkar (1). Ayrıca akciğer dışı kanserlerin metastatik plevral tutulumunda da gelişebilir. Bu komplikasyon kemoterapiye rağmen tekrarlayabilir ve bu nedenle tedavisi zordur. MPE, terminal dönem kanserli hastalarda nefes darlığı ve kötü yaşam kalitesine yol açar (2). MPE'nin geleneksel tedavi seçenekleri arasında torasentez, göğüs tüpü drenajı, kimyasal ve cerrahi plörodezis yer alır (3). Bununla birlikte, MPE sıklıkla tekrarlar ve tekrarlanan torasentez veya göğüs tüpü drenajı gerektirir (4). İnterkostal göğüs tüpü yoluyla yapılan kimyasal plörodezis, uzun süre hastanede kalmayı gerektirebilir ve başlangıçtaki başarıya rağmen MPE genellikle birkaç ay sonra tekrarlar (5). Cerrahi plörodezis, sağkalımı

kısa olan kanser hastaları için genellikle çok invazivdir (6). Sistemik kemoterapi MPE'yi azaltabilir ancak başarı şansı düşüktür (7). Kalıcı tünelli plevral kateter (KTPK) daha yaygın olarak kullanılmaya başlanana kadar, dirençli MPE'de semptomların giderilmesini sağlamak ve tekrarlanan müdahaleleri ve hastaneye yatışı en aza indirmek sürekli bir zorluktu (8). MPE tedavisinde KTPK çok önemli bir seçenektir. KTPK, son 30 yılda piyasaya sürülmesinden bu yana giderek artan sıklıkta kullanılmaktadır. Bu yazımızda KTPK'nın yerleştirilmesi için hasta seçimi ve endikasyonları, klinik sonuçları ve komplikasyonlarını literatür eşliğinde özetlemeye çalıştık.

Hasta seçimi ve endikasyonlar

KTPK artık yaygın olarak kullanılmakta ve MPE'nin tedavisinde yer alan diğer prosedürlere alternatif olarak sunulmaktadır (9). Bu muhtemelen yerleştirme kolaylığına ve semptomlarda iyileşme sağlarken hastaneye yatış ve sedasyona ihtiyaç duyulmamasına bağlıdır (9,10,15). Talk ve diğer sklerozanların bir KTPK aracılığıyla uygulanması bir tedavi seçeneğidir ve son yayınların odak noktası olmuştur (16).

KTPK hemen her hastaya yerleştirilebilir ve plevral sıvının düzenli olarak evde drenajına olanak tanıyarak semptomlarda ve yaşam kalitesinde iyileşme sağlar (10,11,13,14). Belirli hasta popülasyonları, diğer tedavi yaklaşımlarıyla karşılaştırıldığında KTPK yerleştirilmesinden daha fazla fayda sağlayabilir. Plevral sıvı drenajından sonra paryetal ve viseral plevranın yeterli şekilde birleşmediği, tuzaklanmış akciğeri olan hastalarda kılavuzlar kimyasal plöredez yerine KTPK yerleştirilmesini önermektedir (15-17). MPE ve tuzaklanmış akciğer için KTPK kullanımını bildiren ilk yayınlardan biri 2001 yılında Pien ve ark. tarafından yapılmıştır (18). Yazarlar hastaların 3'ü daha önce radyasyon tedavisi, talk plöredez girişimi veya dekortikasyon ile tedavi edilmiş ancak semptomları başarılı bir şekilde çözülmemiş 11 hasta ile ilgili deneyimlerini paylaşmışlardır. Semptom ve radyografik iyileşmenin nasıl belirlendiğine ilişkin spesifik ayrıntılar verilmemiş olsa da,

KTPK'nın tüm hastalarda öksürük, nefes darlığı ve egzersiz toleransında semptomatik fayda sağladığı bildirilmiştir (18). Tuzaklanmış akciğeri olan hastalarda KTPK kullanımına ilişkin, semptom iyileşmesi, plörodez oranı, KTPK yerleştirilmesinden sonra medyan sağkalım ve komplikasyonlar dahil olmak üzere çeşitli hasta sonuçlarını bildiren birkaç gözlemsel çalışma yayınlanmıştır (19-21). Bu çalışmaların çoğu hastalarda semptomatik iyileşme bildirmektedir. AMPLE-2 çalışmasında, tuzaklanmış akciğeri olan hastaların yaklaşık %50'sinde 6 ayda plörodez elde edildiği bildirilmiştir (13). Ayrıca tuzaklanmış akciğeri olan hastalarda KTPK yerleştirmesi, birbirine bağlı plevral lokülasyonları birleştirerek boşalmasını sağlamada etkili bir tedavi stratejisi olabileceği bildirilmiştir (16).

Göğüs tüpü veya videotorakoskopik cerrahi ile plörodez prosedürü hastaların %30'unda başarısız olabilir; bu nedenle, bu hastaların büyük bir kısmında daha ileri müdahaleler gerekli olabilir (19,22). KTPK'nin uygulanmasından sonra kateterden talk pudraj uygulanabilir. Bu uygulama, işlemten sonra sürekli plevral sıvı drenajına olanak tanıyarak visceral ve parietal plevranın yapışmasını kolaylaştırır ve başarılı plörodez şansını artırır (9,23,24). Bu strateji hastanede kalış süresini kısaltabilir çünkü standart bir göğüs tüpü gerekmez ve hastalar taburcu olduktan sonra düzenli drenaja devam edebilir (23,24).

KTPK yerleştirme, sedasyona gerek kalmadan lokal anestezi kullanılarak gerçekleştirilen basit bir prosedürdür. Cerrahi bir prosedür uygulanamayan veya uygulanmasını istemeyen hastaların yanı sıra hastanede kalış süresini en aza indirmek isteyen hastalar için iyi bir alternatif tedavi seçeneği sunar (10,25,26). Bununla birlikte yaşam beklentisi çok kısa olan hastalarda, KTPK veya plörodez prosedürü yerine tekrarlanan torasentez ve diğer destekleyici tedaviler tercih edilebilir (27). Uygun tedavi seçiminde hasta tercihi göz ardı edilmemelidir.

Klinik sonuçlar

AMPLE-2 (Australasian Malignant PLeural Effusion-2) ve ASAP (Impact of Aggressive vs Standard Drainage Regimen Using a Long Term IPC) adlı iki randomize kontrollü çalışma, KTPK takılan hastaların sonuçlarını değerlendirmiştir (13,14). Bu çalışmalarda spontan plörodez ve KTPK'nın çıkarılması vakalarının çoğunda yerleştirmeden sonraki ilk 60 gün içinde meydana gelmiştir. KTPK'nin plevral sklerozanlarla birlikte plörodez oranları da değerlendirilmiştir. Bhatnagar ve ark. hastaları KTPK ile birlikte talk bulamacı veya plaseboya randomize etmiş ve KTPK ile birlikte talk bulamacı ile tedavi edilenlerin en azından ilk takip döneminde önemli ölçüde daha yüksek oranda plörodezis sağladığını bulmuştur (12). Gümüş nitrat kaplı KTPK'lerin güvenliğini değerlendiren küçük bir çalışmada da yüksek plörodez oranları ve plörodeze kadar geçen medyan süre 4 gün olarak bildirilmiştir (28).

TIME2 (Malign Effüzyonda İkinci Terapötik Müdahale) çalışmasında, KTPK'lerin dispneyi gidermede göğüs tüpü yerleştirme ve talk bulamaç plörodezden daha etkili olup olmadığı araştırılmıştır. Her iki grupta da dispnede iyileşme görülmüş ve 3. ayda 2 grup arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır, ancak 6. ayda KTPK uygulanan hastalarda talk plörodez uygulanan hastalara göre daha az dispne görülmüştür (10). Mevcut verilerin gözden geçirilmesi, KTPK yerleştirilmesinin nefes darlığı ve yaşam kalitesinde kimyasal plörodez ile elde edilenle karşılaştırılabilir bir iyileşmeye yol açtığını göstermektedir. Buna ek olarak, KTPK ile birlikte talk bulamacı uygulaması kombinasyonu, tek başına KTPK ile karşılaştırıldığında hastanın nefes darlığı ve yaşam kalitesi skorlarını daha da iyileştirmektedir (12).

MPE'li hastaların çoğu hastanede uzun süre yatmaktadır. Hastanede yatış oranlarının azaltılması ve yatış sürelerinin kısaltılması, özellikle yaşamlarının sonlarına doğru birçok hasta için önceliklidir (25). İki randomize kontrollü çalışma, KTPK yerleştirilmesini kimyasal plörodez ile karşılaştırmış ve hastanede yatış süresini birincil çalışma sonucu olarak değerlendirmiştir.

AMPLE (Australasian Malignant PLeural Effusion) alışması, KTPK ile tedavi edilenlerde, ilk hastaneye yatış da dahil olmak üzere, ilk prosedürden sonraki ilk yıl içinde toplam hastaneye yatış günlerinde önemli bir azalma olduğunu bulmuştur (25). Putnam ve arkadaşları da plörodez grubuyla karşılaştırıldığında KTPK grubunda hastanede ilk kalış süresinin önemli ölçüde daha kısa olduğunu belirlemiştir (29). Diğer iki alışma, KTPK yerleştirilen ve talk plörodez uygulanan hastalarda KTPK'nin ilk hastanede kalış süresini kısalttığını bulmuştur (10,26). Genel olarak, literatürde KTPK yerleştirmenin göğüs tüpleri veya torakoskopi kullanılarak yapılan kimyasal plörodez ile karşılaştırıldığında daha az hastanede kalış günü ile ilişkili olduğu açıktır. Sağlık hizmetleri maliyeti açısından bakıldığında, torakoskopik veya göğüs tüpü plörodezi için gereken ilk hastaneye yatış daha maliyetlidir, ancak MPE sorununu yönetmek için yaşam beklentisi ve hastanın yaşamı boyunca toplam maliyetin dikkate alınmasını gerektirir. Beklenen sağkalım süresi daha kısa olan hastalar için KTPK stratejilerinin toplam maliyeti daha düşük olabilirken, daha uzun yaşaması beklenen hastalar için kimyasal plörodez daha ucuz olabilir (30). Bireysel hasta tercihleri, algılanan faydayı ve yaşam kalitesini güçlü bir şekilde etkiler, bu nedenle maliyet-etkinlik analizi uygun şekilde ve dikkatle uygulanmalı, her karar için bireysel düzeydeki faktörlerin dikkate alındığından emin olunmalıdır.

Mevcut verilere göre, tekrarlayan, semptomatik MPE için kimyasal plörodez ile tedavi edilen hastalara kıyasla KTPK uygulanan hastalar arasında mortalite açısından bir fark görünmemektedir (31).

Komplikasyonlar

KTPK'lerin vurgulanan tüm faydalarına rağmen, potansiyel komplikasyonları da vardır. En yaygın uzun vadeli komplikasyonlar arasında tıkanan kateter, tünel metastazı ve enfeksiyon yer almaktadır, ancak bunların her biri nispeten nadir görülen durumlardır. Herhangi bir komplikasyon sonucu KTPK'nin çıkarılması hastaların %10'undan daha azında görülür (27). Drene

olmayan bir kateter başarılı plörodezin bir işareti olabilir, ancak hastaların %5 ila %14'ünde neden kateterin tıkanmasıdır (32). Kateter drenajı kesildiğinde, göğüs görüntülemeyle plevral boşluğun değerlendirilmesi ve hasta semptomlarının gözden geçirilmesi endikedir. İnatçı bir plevral efüzyon ve solunum semptomları varlığında kateterin tıkanması olasıdır. KTPK'nin bir fibrin pıhtısı ile tıkanması mümkün olabilir veya semptomatik plevral lokülasyonlar da gelişebilir. KTPK'nin salin ile yıkanması kateter tıkanıklığının tedavisi için önerilen ilk adımdır. Plevral sıvı drenajı salinle yıkamadan sonra düzelmezse, intraplevral fibrinolitiklerin uygulanması endike olabilir. Semptomatik plevral lokülasyonların tedavisi için KTPK yoluyla intraplevral fibrinolitiklerin kullanımını değerlendiren çeşitli çalışmalar bildirilmiştir (32-34). Çoğu çalışma, fibrinolitik uygulamasının 60 ila 120 dakikalık bir bekleme süresinden sonra KTPK drenajını iyileştirmede başarılı olabileceğini göstermektedir, ancak birçok hastada tekrarlayan uygulamalar gerekmektedir (32). Alteplaz, genellikle 2 ila 10 mg dozunda en sık bildirilen fibrinolitikdir. Gilbert ve ark. yakın tarihli bir konsensüs bildirisinde KTPK açıklığını yeniden tesis etmek için alteplaz önerilirken, Miller ve meslektaşlarının kılavuzlarında belirli bir fibrinolitik veya doz önerilmemektedir (32,35). Hastaların %3'ünden azında görüldüğü bildirilmesine rağmen, kanama fibrinolizin en yaygın komplikasyonudur ve bu nedenle kullanımdan önce bireysel kanama riski dikkate alınmalıdır (32-34). Enfeksiyonlar, özellikle ampiyem, KTPK kullanımıyla ilişkili en endişe verici potansiyel komplikasyonlardır. Selülit ve dren yeri enfeksiyonları biraz daha sık görülür, ancak plevral boşluk enfeksiyonlarının MPE için KTPK uygulanan hastaların %5'inden azında görüldüğü bildirilmiştir (16,32). KTPK ile ilişkili plevral enfeksiyonları olan hastaların klinik sonuçlarını değerlendiren en büyük çalışmada ilişkili mortalite oranı %6 olarak bildirilmiştir, bu da sonuçların daha önce bildirilenden çok daha iyi olduğunu düşündürmektedir (36). KTPK ile ilişkili enfeksiyöz komplikasyonların yönetimine yönelik yeni kılavuzlar ve uzman paneli önerileri artık mevcuttur (32,35). Selülit, çıkış yeri ve tünel yolu enfeksiyonları genellikle cilt patojenlerini

yeterince kapsayan ayaktan antibiyotiklerle yönetilebilir, ancak tünel yolu enfeksiyonları için daha uzun süreli tedavi gerekebilir. Plevral boşluk enfeksiyonundan şüphelenildiğinde, plevral sıvı kültürleri alınmalıdır. Kültür sonuçları beklenirken anaerobik kapsama da dahil olmak üzere geniş spektrumlu intravenöz antibiyotikler başlanmalıdır. Drenaj sağlanamamış veya önemli lokülasyonlar mevcutsa, akciğer dekortikasyonu ihtiyacını önlemek amacıyla intraplevral fibrinolitikler önerilir. Bir KTPK'nin çıkarılmasının ve göğüs tüpü yerleştirilmesinin gerekli olabileceği birkaç durum vardır. Bu durumlar arasında plevral boşluk enfeksiyonuna eşlik eden tünel yolu enfeksiyonu, fibrinolitik uygulamasına rağmen zayıf plevral sıvı drenajı veya agresif tedaviye zayıf klinik yanıt yer almaktadır (32,35). Tarihsel olarak, aktif olarak kemoterapi ile tedavi edilen hastaların KTPK ile ilişkili enfeksiyöz komplikasyon riskinde artış olabileceğine dair endişeler olmuştur, ancak mevcut kanıtlar aksini göstermektedir (32,37). Halihazırda kemoterapi uygulamasından önce profilaktik KTPK çıkarılması veya sistemik tedaviye hazırlık için KTPK yerleştirilmemesi yönünde bir öneri bulunmamaktadır (32). Tünel yolu metastazı, KTPK'lı hastaların %5'inden azında görülen nadir bir durumdur. Tümör hücrelerinin plevral boşluktan subkutan doku yoluyla göç etmesinden kaynaklandığı düşünülmektedir ve en sık mezotelyoma hastalarında görülür. Tanı perkütan biyopsi ile elde edilebilir ve tedavi genellikle lokalize radyasyondan oluşur.

Kaynaklar

1. Shaw P, Agarwal R. Pleurodesis for malignant pleural effusions. *Cochrane Database Syst Rev* 2004;(1):CD002916.
2. Lorenzo MJ, Modesto M, Pérez J, et al. Quality-of-Life assessment in malignant pleural effusion treated with indwelling pleural catheter: a prospective study. *Palliat Med* 2014;28:326-34.
3. Roberts ME, Neville E, Berrisford RG, Antunes G, Ali NJ; BTS Pleural Disease Guideline Group. Management of a malignant pleural effusion: British Thoracic Society Pleural Disease Guideline 2010. *Thorax* 2010;65 Suppl 2:ii32-40.
4. de Andrade FM. The role of indwelling pleural catheter in management of malignant pleural effusion: A creative new technique for an old method. *Lung India* 2015;32:81-2.
5. Penz ED, Mishra EK, Davies HE, Manns BJ, Miller RF, Rahman NM. Comparing cost of indwelling pleural catheter vs talc pleurodesis for malignant pleural effusion. *Chest* 2014;146:991-1000.
6. Bhatnagar R, Kahan BC, Morley AJ, et al. The efficacy of indwelling pleural catheter placement versus placement plus talc sclerosant in patients with malignant pleural effusions managed exclusively as outpatients (IPC-PLUS): study protocol for a randomised controlled trial. *Trials* 2015;16:48.
7. Massarelli E, Onn A, Marom EM, et al. Vandetanib and indwelling pleural catheter for non-small-cell lung cancer with recurrent malignant pleural effusion. *Clin Lung Cancer* 2014;15:379-86.
8. Fysh ET, Thomas R, Read CA, et al. Protocol of the Australasian Malignant Pleural Effusion (AMPLE) trial: a multicentre randomised study comparing indwelling pleural catheter versus talc pleurodesis. *BMJ Open* 2014;4:e006757.

9. Ost DE, Niu J, Zhao H, et al. Quality gaps and comparative effectiveness of management strategies for recurrent malignant pleural effusions. *Chest* 2018;153(2):438–52.

10. Davies HE, Mishra EK, Kahan BC, et al. Effect of an indwelling pleural catheter vs chest tube and talc pleurodesis for relieving dyspnea in patients with malignant pleural effusion: the TIME2 randomized controlled trial. *JAMA* 2012;307(22):2383–9.

11. Ost DE, Jimenez CA, Lei X, et al. Quality-adjusted survival following treatment of malignant pleural effusions with indwelling pleural catheters. *Chest* 2014;145(6):1347–56.

12. Bhatnagar R, Keenan EK, Morley AJ, et al. Outpatient talc administration by indwelling pleural catheter for malignant effusion. *N Engl J Med* 2018;378(14):1313–22.

13. Muruganandan S, Azzopardi M, Fitzgerald DB, et al. Aggressive versus symptom-guided drainage of malignant pleural effusion via indwelling pleural catheters (AMPLE-2): an open-label randomised trial. *Lancet Respir Med* 2018;6(9):671–80.

14. Wahidi MM, Reddy C, Yarmus L, et al. Randomized trial of pleural fluid drainage frequency in patients with malignant pleural effusions. The ASAP trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2017;195(8):1050–7.

15. Roberts ME, Neville E, Berrisford RG, et al, Group BTSPDG. Management of a malignant pleural effusion: British Thoracic Society pleural disease guideline 2010. *Thorax* 2010;65(Suppl 2):ii32–40.

16. Feller-Kopman DJ, Reddy CB, DeCamp MM, et al. Management of malignant pleural effusions. An Official ATS/STS/STR clinical practice guideline. *Am J Respir Crit Care Med* 2018;198(7):839–49.

17. Bibby AC, Dorn P, Psallidas I, et al. ERS/EACTS statement on the management of malignant pleural effusions. *Eur Respir J* 2018;52(1):1800349.

18. Pien GW, Gant MJ, Washam CL, et al. Use of an implantable pleural catheter for trapped lung syndrome in patients with malignant pleural effusion. *Chest* 2001;119(6):1641–6.

19. Bazerbashi S, Villaquiran J, Awan MY, et al. Ambulatory intercostal drainage for the management of malignant pleural effusion: a single center experience. *Ann Surg Oncol* 2009;16(12):3482–7.

20. Warren WH, Kalimi R, Khodadadian LM, et al. Management of malignant pleural effusions using the Pleur(x) catheter. *Ann Thorac Surg* 2008;85(3):1049–55.

21. Qureshi RA, Collinson SL, Powell RJ, et al. Management of malignant pleural effusion associated with trapped lung syndrome. *Asian Cardiovasc Thorac Ann* 2008;16(2):120–3.

22. Dresler CM, Olak J, Herndon JE 2nd, et al. Phase III intergroup study of talc poudrage vs talc slurry sclerosis for malignant pleural effusion. *Chest* 2005; 127(3):909–15.

23. Boujaoude Z, Bartter T, Abboud M, et al. Pleuroscopic pleurodesis combined with tunneled pleural catheter for management of malignant pleural effusion- a prospective observational study. *J Bronchol Interv Pulmonol* 2015;22:237–43.

24. Reddy C, Ernst A, Lamb C, et al. Rapid pleurodesis for malignant pleural effusions: a pilot study. *Chest* 2011;139(6):1419–23.

25. Thomas R, Fysh ETH, Smith NA, et al. Effect of an indwelling pleural catheter vs talc pleurodesis on hospitalization days in patients with malignant pleural effusion: the AMPLE randomized clinical trial. *JAMA* 2017;318(19):1903–12.

26. Boshuizen RC, Vd Noort V, Burgers JA, et al. A randomized controlled trial comparing indwelling pleural catheters with talc pleurodesis (NVALT-14). *Lung Cancer* 2017;108:9–14.

27. Fortin M, Tremblay A. Pleural controversies: indwelling pleural catheter vs. pleurodesis for malignant pleural effusions. *J Thorac Dis* 2015;7(6):1052–7.

28. Bhatnagar R, Zahan-Evans N, Kearney C, et al. A novel drug-eluting indwelling pleural catheter for the management of malignant effusions. *Am J Respir Crit Care Med* 2018;197(1):136–8.

29. Putnam JB, Light RW, Rodriguez RM, et al. A randomized comparison of indwelling pleural catheter and doxycycline pleurodesis in the management of malignant pleural effusions. *Cancer* 1999;86:1992–9.

30. Shafiq M, Simkovich S, Hossen S, et al. Indwelling pleural catheter drainage strategy for malignant effusion: a cost-effectiveness analysis. *Ann Am Thorac Soc* 2020;17(6):746–53.

31. Iyer NP, Reddy CB, Wahidi MM, et al. Indwelling pleural catheter versus pleurodesis for malignant pleural effusions. A systematic review and metaanalysis. *Ann Am Thorac Soc* 2019;16(1):124–31.

32. Miller RJ, Chrissian AA, Lee YCG, et al. AABIP evidence-informed guidelines and expert panel report for the management of indwelling pleural catheters. *J Bronchol Interv Pulmonol* 2020;27(4):229–45.

33. Thomas R, Piccolo F, Miller D, et al. Intrapleural fibrinolysis for the treatment of indwelling pleural catheter-related symptomatic loculations: a multicenter observational study. *Chest* 2015;148(3): 746–51.

34. Vial MR, Ost DE, Eapen GA, et al. Intrapleural fibrinolytic therapy in patients with nondraining indwelling pleural catheters. *J Bronchol Interv Pulmonol* 2016;23(2):98–105.

35. Gilbert CR, Wahidi MM, Light RW, et al. Management of indwelling tunneled pleural catheters: a modified Delphi consensus statement. *Chest* 2020; 158(5):2221–8.

36. Fysh ETH, Tremblay A, Feller-Kopman D, et al. Clinical outcomes of indwelling pleural catheter-related pleural infections: an international multicenter study. *Chest* 2013;144(5):1597–602.

37. Mekhaie E, Kashyap R, Mullon J, et al. Infections associated with tunnelled indwelling pleural catheters in patients undergoing chemotherapy. *J Bronchol Interv Pulmonol* 2013;20:299–303.

BÖLÜM III

Plevral Efüzyonlar

Mustafa KÜPELİ
Arif Osman TOKAT

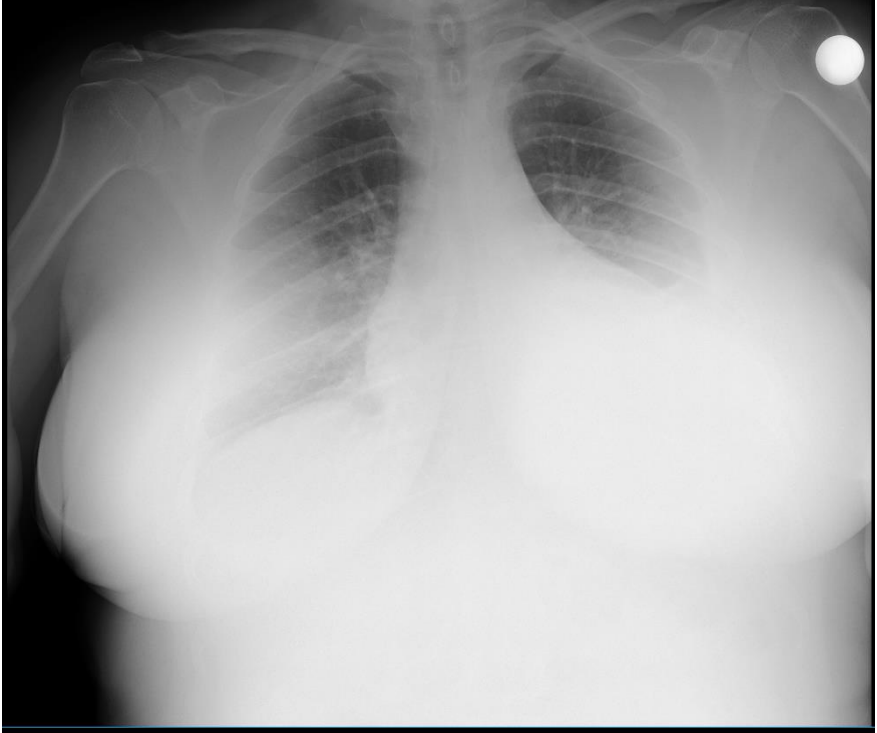
Giriş

Plevra akciğerleri ve göğüs duvarını örten zardır. Plevra, histolojik olarak seröz bir yapıya sahiptir. Salgılayıcı bir epitel tabakası mevcut olup bu tabaka mezotel hücrelerden oluşmuştur ve hemen bu tabakanın altındaki kolajen ve elastin liflerden zengin gevşek bir bağ dokusu bulunmaktadır. Bağ dokusunda kan damarları, kapillerler ve lenfatikler yer alır. Akciğerleri sıkı bir şekilde saran plevra viseral plevra, göğüs duvarını, mediasteni ve diyaframın üzerini örten plevra ise parietal plevra olarak isimlendirilmiştir (Fisk & Branley, 2013). Plevral aralık viseral ve parietal plevraların arasında kalan boşluğa verilen isimdir. Plevral aralık içerisinde kendine has kompozisyona sahip olan plevral sıvı bulunur. Plevral sıvı soluk alıp verme esnasında akciğerlerin genişlemesini kolaylaştırıcı bir rol üstlenir ve sürtünmeyi azaltarak

akciğerlerin korunmasında da önemli yararlar sağlar. Fizyolojik olarak normal bir insanda plevral sıvı 12-15 ml arasındadır. Plevral sıvı viseral ve parietal plevradaki kapillerler, akciğerin interstisyel alanı ve diyaframdaki küçük porelerden peritondan geçen peritoneal sıvı'nın birleşmesi ile oluşur (Kiafar & Gilani, 2008). Plevral sıvı yapımı ve emilimi parietal plevra ve viseral plevra arasındaki küçük kılcal damarların yapıların düzenliliği, hidrostatik ve onkotik basınçları ve lenfatik drenaj ile dengede tutulmaya çalışılır (Jany & Welte, 2019). Bu mekanizmalardan herhangi biri bozulduğu zaman plevral sıvı birikimi oluşmaya başlar. Bu durumlara neden olan mekanizmaları özetlersek artmış kılcal damar geçirgenliği veya damar bozulması inflamasyon, enfeksiyon, pulmoner enfarktüs, travma, sistemik ve/veya pulmoner dolaşımın hidrostatik kılcal basıncında artış konjestif kalp yetmezliği, superior vena kava sendromu kolloid ozmotik basıncın azalması hipoalbuminemi, karaciğer sirozu, lenfatik drenajın azalması malignite, travma, iyatrojenik gibi durumlarda oluşarak plevral efüzyonlara neden olmaktadır.

Plevral efüzyonların semptom vermesi için büyük miktarda hacimlere ulaşmış olması önemlidir. Bazen kronik olarak uzun sürede plevral efüzyon oluşması da organların tolere etmesine bağlı olarak semptom oluşturmaz (Smyrniotou et al., 1990). Burada hastadan alınan anamnez çok değerlidir. Semptom verdiklerinde en çok görülen semptom genellikle nefes darlığı olarak karşımıza çıkar (Ahmad et al., 2009). Sıvının plevral aralıkta yer kaplamasına bağlı olarak restriktif tip te bir solunum defektine yol açar. Total akciğer kapasitesi, fonksiyonel kapasite ve zorlu vital kapasite azalır. Efüzyonun neden olduğu baskı nedeni ile oluşan atelektazi nedeni ile ventilasyon/perfüzyon oranında bozukluklar meydana gelir. Plevranın doğrudan etkilendiği patolojilerde derin inspirasyonda artan künt, batıcı veya keskin tarzda plevral irritasyona bağlı olarak göğüs ağrıları görülebilir. Öksürük, genellikle non-produktif olarak kendisini gösterir ve çok şiddetli değildir. Yapılan fizik muayenede ipsilateral hemitoraksın solunuma daha az katılması, perküsyonda matite, vokal fremitusta azalma, solunum seslerinde azalma veya

sesin dinlemekle hiç alınamaması gibi muayene bulguları ortaya çıkabilir. Fizik muayenede plevral efüzyon düşünülen hastada bundan sonraki aşama radyolojik tetkiklerle ietnerek durum değerlendirmesi yapılmalıdır. İlk istenecek tetkik PA Akciğer grafisi (Resim 1) istemektir burada önemli olan yaklaşık 200ml kadar sıvı birikmesi sinüste toplanabileceği için 200 ml kadar olan sıvılar gözden kaçabilmektedir (Saguil et al., 2014).



Resim 1. Sol Hemitoraksta Plevral Efüzyonu olan Hastanın PA AC Grafisi

Plevral efüzyonlar loküle, bilateral veya masif olabilirler. Loküle olanlar genellikle ampiyem gibi enflamasyonun ve yapışıklığın yoğun görüldüğü durumlarda olabilirler. Bilateral efüzyon ise genellikle kalp yetmezliğini düşündürür. Masif efüzyonlarda genellikle malignite şüphesi akla getirilebilir. Özellikle

loküle efüzyonlarda Torakal Ultrasonografi hastadan sıvı boşaltmak ve tahlil için sıvı alınmasında çok yardımcı olur. Diğer bir değerlendirme yöntemi olarak günümüzde yaygın olarak kullanılan Bilgisayarlı Toraks Tomografisi (BTT) (Resim 2-3) çok değerli bir tetkik yöntemidir. Özellikle plevral efüzyonun değerlendirilmesinde ve altta yatan patolojiler hakkında değerli bilgiler verebilir fakat altta yatan durum hakkında daha iyi bilgi verebilmesi için hastanın plevral efüzyonu boşaltıldıktan sonra BTT istenmesi şartlar elverdikçe daha uygun bir durumdur.



Resim 2 – Aynı hastanın Bilgisayarlı Toraks Tomografisi (Mediasten Penceresi)



Resim 3 – Aynı hastanın Bilgisayarlı Toraks Tomografisi (Parankim Penceresi)

Minimal bir girişimsel işlem olan torasentez, plevral sıvılar hakkında daha ileri bilgiler verebildiği için, ne kadar anamnez, fiziki muayene ve radyolojik tetkikler çok iyi bilgiler verseler bile, bazı hastalarda torasentez işlemi uygulamak yazılan nedenden dolayı gerekli bir işlemdir (Doelken, 2010). Plevral sıvıyı tahlil etmek için kolay, ucuz ve riski daha az olan bir girişimdir. Risklerinin arasında işlem sonrası pnömotoraks olabileceği de göz önünde bulundurularak işlem sonrasında durumun PA AC grafisi çektilerilerek değerlendirilmesi uygun bir yöntemdir. Torasentez uygun bir iğne ve enjektör yardımı ile uygun bölgeden intraplevral aralığa girilerek birikmiş sıvıyı enjektör ile çekme girişimidir. Çekilen bu sıvı biyokimyasal, mikrobiyolojik ve patolojik tahlillere gönderilir.

Plevral efüzyonlar transüda ve eksüda olmak üzere iki grupta incelenirler. Transüdatif sıvılar, genellikle hidrostatik ve onkotik güçler arasındaki dengesizliğin veya lenfatik obstrüksiyonun sonucu olarak gelişirler ve protein içerik bakımından düşük sıvılardır.

Eksüdatif sıvılar ise genellikle kılcal damarlar yapılarındaki ve plevral yüzeydeki permeabilite artışına bağlı olarak gelişirler ve protein bakımından zengindirler. Plevral sıvının transüda veya eksüda olması bazı zamanlarda alınan sıvının gözlemlenerek bulanık, hemorajik veya kötü kokulu olmasına bağlı olarak eksüda karakterinde olduğu söylenebilir fakat bu ayırım yapılabilmesi için esas olarak biyokimya testlerinden faydalanılır (Ferreiro et al., 2017). Transüda/eksüda ayırımı yapılması teşhis ve sonrasında tedavinin planlanması açısından son derece önemlidir. Bu ayırımı yapmak için yapılması Light ve ark. tarafından 1972 yılında yayınlanan ve hâlâ standart olma özelliğini koruyan bazı kriterlerle yapılmaktadır. Light kriterlerine göre parametrelerden herhangi birinin varlığında sıvı eksüda olarak kabul edilir (Light, 2002):

Plevral sıvı/serum protein oranı > 0.5

Plevral sıvı/serum LDH oranı > 0.6

Plevral sıvı LDH > normal serum LDH üst limitinin 2/3'ü.

Sıvının eksüda ve transüda ayırımını yapabilmek için aynı zamanda da hastadan kan alınmalı eş zamanlı olarak yukarıdaki kriterlere bakarak değerlendirilmelidir. Buna ilaveten bazı kaynaklara göre LDH değerinin yüksek olması eksüda teşhisi için yeterli olduğunu bildirmektedir (Light, 2011). Plevral sıvıda LDH değerinin 1000 IU/L üzerinde olması başta ampiyem olmak üzere malign plevral efüzyonu düşündürmelidir. Plevral sıvıda görünüm olarak süt karakterinde olması görünüm olarak şilotoraksı akla getirmelidir.

Alınan plevral sıvının yayma yapmak, hücre sayımı yapmak, Gram boyama, kültür ve sitolojik (Ferreiro et al., 2015) incelemede önemli bilgiler vermektedir. Hücre sayımında lenfositlerin baskın olması daha çok tüberküloz akla getirmekle birlikte lenfoma gibi malign hastalıklarda (Ferreiro et al., 2014) da oluşabildiği akılda tutulmalıdır. Gram boyama ve kültür yapıldığında enfeksiyöz hastalıklar hakkında bilgi verebilir. Sitolojik incelemede görülen malign hücreler malign hastalıkların özellikle akciğer kanserinin

tanı ve tedavisinin yapılması konusunda büyük bilgiler sağlamaktadır.

Bu yukarıda saydığımız işlemleri yapabilmek için en basit yöntem torasentezdir. Torasentezde hastadan numune almak veya sıvının boşaltılması için yapılabilir. Özellikle dispnesi olan hastalarda yapılan boşaltıcı torasentez hastanın nefes almasının rahatlamasında yardımcı olmaktadır (Kiafar & Gilani, 2008). Bu arada alınan sıvı tetkik amacı ile laboratuvara gönderilir. Torasentez basit bir işlem olmakla beraber bazı komplikasyonları da olan bir işlemdir. En çok görülen komplikasyonu pnömotorakstır (Jany & Welte, 2019). Bu nedenle torasentez yapılmadan önce ve yapıldıktan sonra bir PA AC grafisi ile hasta değerlendirilmesi yapılmalıdır. Torasentez hastanın plevral efüzyonunun durumuna göre uygun olan bir yerden göğüs kafesi içine interkostal aralıktan bir şırınga yardımı ile girilmesidir. Özellikle sıvının az olduğu durumlarda toraksa ultrason eşliğinde işlem yapılması hastanın ve işlemin konforunu artırmaktadır. Torasentez sonucunda gönderilen sıvıdan yeterli teşhis elde edilemiyorsa daha ileri girişimsel işlemler yapılabilir.

Sonuç olarak plevral efüzyonlar plevral boşlukta sıvı birikmesidir. Plevral sıvıların incelenmesi hastalıkların teşhisinde ve tedavisinin yönetiminde özellikle erken teşhisinde hızlı bir biçimde sonuç verebilecek büyük oranda güvenilir bir ögedir.

KAYNAKÇA

- Ahmad, Z., Krishnadas, R., & Froeschle, P. (2009). Pleural effusion: diagnosis and management. *J Perioper Pract*, 19(8), 242-247. <https://doi.org/10.1177/175045890901900802>
- Doelken, P. (2010). Management of pleural effusion in the cancer patient. *Semin Respir Crit Care Med*, 31(6), 734-742. <https://doi.org/10.1055/s-0030-1269833>
- Ferreiro, L., Porcel, J. M., & Valdés, L. (2017). Diagnosis and Management of Pleural Transudates. *Archivos de Bronconeumología (English Edition)*, 53(11), 629-636. <https://doi.org/10.1016/j.arbr.2017.09.004>
- Ferreiro, L., San José, E., & Valdés, L. (2014). Tuberculous Pleural Effusion. *Archivos de Bronconeumología (English Edition)*, 50(10), 435-443. <https://doi.org/10.1016/j.arbr.2014.07.001>
- Ferreiro, L., San José, M. E., & Valdés, L. (2015). Management of parapneumonic pleural effusion in adults. *Archivos de Bronconeumología (English Edition)*, 51(12), 637-646. <https://doi.org/10.1016/j.arbr.2015.10.002>
- Fisk, M., & Branley, H. (2013). Pleural effusion. *Br J Hosp Med (Lond)*, 74(4), C50-54. <https://doi.org/10.12968/hmed.2013.74.sup4.c50>
- Jany, B., & Welte, T. (2019). Pleural Effusion in Adults-Etiology, Diagnosis, and Treatment. *Dtsch Arztebl Int*, 116(21), 377-386. <https://doi.org/10.3238/arztebl.2019.0377>
- Kiafar, C., & Gilani, N. (2008). Hepatic hydrothorax: Current concepts of pathophysiology and treatment options. *Annals of Hepatology*, 7(4), 313-320. [https://doi.org/10.1016/s1665-2681\(19\)31831-9](https://doi.org/10.1016/s1665-2681(19)31831-9)
- Light, R. W. (2002). Clinical practice. Pleural effusion. *N Engl J Med*, 346(25), 1971-1977. <https://doi.org/10.1056/NEJMcp010731>

- Light, R. W. (2011). Pleural effusions. *Med Clin North Am*, 95(6), 1055-1070. <https://doi.org/10.1016/j.mcna.2011.08.005>
- Saguil, A., Wyrick, K., & Hallgren, J. (2014). Diagnostic approach to pleural effusion. *Am Fam Physician*, 90(2), 99-104. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25077579>
- Smyrnios, N. A., Jederlinic, P. J., & Irwin, R. S. (1990). Pleural effusion in an asymptomatic patient. Spectrum and frequency of causes and management considerations. *Chest*, 97(1), 192-196. <https://doi.org/10.1378/chest.97.1.192>

BÖLÜM V

Kapsaisinın Solunum Yollarına Etkisi

Zeliha DEMİR GİDEN¹

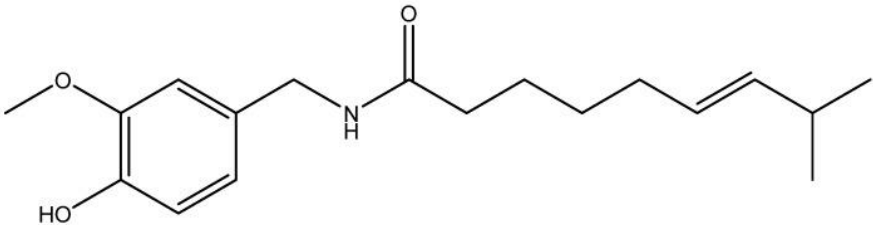
Giriş

Kapsaisin; Solanaceae familyasından, tür adı *Capsicum annuum* olan acı kırmızı biberden elde edilir. Biber Güney Amerika kökenli olup; hemen hemen dünyanın her tarafına yayılmıştır. Kırmızı biber baharat olarak yaygın kullanımı yanında geniş bir fizyolojik ve farmakolojik etki yelpazesine sahiptir, safra oluşumunu uyarır ve kolesterolün vücuttan atılımı için önemli olan safra asitlerinin sekresyonunu artırır. Acı ve tatlı biberin biyokimyasal farkı; tatlı biberde de acı biberde olduğu gibi kapsaisin benzeri bileşiklerin kayda değer miktarlarda bulunduğu gösterilmiştir. Her ikisinin de molekül yapısında bir vanilil çekirdeğine bağlı dallı bir yağ asiti bulunmaktadır. Bu bitkilerin duyuşal özellikleri arasındaki en belirgin fark temel yapıya bağlanan açıl ve valinil gruplarının

¹ Uzman Doktor, Şanlıurfa Eğitim ve Araştırma Hastanesi

bağlanma şeklinden kaynaklanmaktadır. Acı biberde amid bağı (kapsaisin), tatlı biberde ester bağı bulunmaktadır (Hamadaa & ark., 2001).

Kapsaisin (trans-8-metil-N-vanilil-6-nonenamid), moleküler formüle sahip kristalimsi, lipofilik, renksiz ve kokusuz bir alkaloiddir. Kapsaisinin moleküler formülü $C_{18}H_{27}NO_3$ olup vanilloid kimyasal ailesinin bir üyesidir. Vanilloidler, biyolojik aktivitelerini indükleyen bir vanilil (4-hidroksi-3-metoksibenzil) kısmına sahiptir. Diğer vanilloidlerde olduğu gibi kapsaisin de yapısal olarak bir benzen halkasından ve bir amid grubuna sahip hidrofobik karbon kuyruğundan oluşur (Al-Samydai & ark., 2019; Akyuz & ark., 2018). Kapsaisin renksiz, kokusuz, kristal ve lipofilik bir madde olup suda çözünürlüğü çok düşüktür (25 °C'de 10,3 mg/L), ancak etanol, kloroform, metanol, aseton ve alkalik sulu çözeltilerde çözünür (Hayman & Kam 2008; Wang & ark., 2014). Bu bileşik asitlerde ve alkalilerde 25°C'de oldukça stabildir. Ayrıca erime noktası 62–65 °C ve molekül ağırlığı 305,4 kDa olan kirli beyaz bir katıdır (Shah & ark., 2020). İlk olarak 1876 yılında Tresh tarafından kristalize edilen ve adlandırılan kapsaisinin moleküler yapısı 1919 yılında Nelson ve Dawson tarafından çözülmüştür (Şekil 1.) (Reyes & ark., 2011). Sadece Capsicum meyvelerinden elde edilen kapsaisin molekülü kristal formda ilk olarak 1816 yılında Bucholz ve 30 yıl sonra da Thresh tarafından izole edilmiştir (King & ark., 1905).



Şekil 1. Kapsaisinin Yapısı.

1878'de Högyes, capsicol olarak isimlendirdiği bu bileşiğin mukoz membranlarla temas ettiğinde yanma hissine neden olmasının yanı sıra gastrik salgıda da artışa neden olduğunu kanıtlamıştır. Kapsaisinin yapısı kısmen 1919 yılında Nelson tarafından açıklanmış (Nelson & ark., 1919) ve 1930 yılında ilk defa Spath ve Darling tarafından sentezlenmiştir (Späth & Darling, 1930). Kosuge ve Inagaki acı biberden kapsaisinoid adını verdikleri kapsaisine benzeyen maddeleri izole etmişlerdir (Kosuge & Inagaki, 1962).

Kapsaisin ve ilgili bileşikler, kapsaisinoidler adı verilen doğal olarak oluşan bir kimyasal grup oluşturur. Kapsaisinoidler olarak bilinen bileşikler, acı biber meyvesinin yanma hissi veren baharatlı aromasına neden olur. Acı biberdeki birincil kapsaisinoid kapsaisindir, bunu dihidrokapsaisin, nordihidrokapsaisin, homodihidrokapsaisin ve homokapsaisin takip eder. Kapsaisin ve dihidrokapsaisin, acı biber meyvesindeki kapsaisinoidlerin yaklaşık %90'ını oluşturur, en güçlü iki kapsaisinoiddir ve molekülleri sadece açıl grubunun doygunluğu bakımından farklılık gösterir (Bernal & ark., 1993; Walpole & ark., 1996).

Biberde bulunan kapsaisin acı tat duyusunu hem uyarmakta hem de duyarsızlaştırmaktadır ancak bu etki biberin miktarı, dilin ön ve arka bölgesine göre değişmektedir. Biberin uyardığı acı tat duyusu dilin arka kısmındaki sirkümvallat bölgede fungiform bölgeden daha fazla alınmaktadır ve biber dilde kemestezik bir etki meydana getirmektedir. Kapsaisin ve buna benzer bileşikler hep birlikte vaniloidler olarak bilinen alkaloidlerdir. Vaniloidler hücre üzerinde bulunan sinirleri uyaran vaniloid reseptör tip 1'i uyarak etki gösterirler. Vaniloid reseptör tip 1; acı vaniloid bileşikler, hücre dışı protonlar veya aşırı sıcaklık tarafından uyarılan bir katyon kanalıdır nörojenik inflamasyonda kilit rol oynar (Green & Hayes, 2003).

Kapsaisinin ciltten topikal olarak etkili bir şekilde emildiği bilinmektedir (Pershing & ark., 2004). Oral uygulamalı hayvanlarda kapsaisinin dokulardaki dağılımı, eliminasyonu ve diğer aktif

prensipleri üzerine yapılan kapsamlı bir çalışmada, oral olarak uygulanan kapsaisinin yaklaşık %94'ü emildi ve uygulamadan 1 saat sonra kandaki maksimum konsantrasyona ulaşıldı. Ek olarak, uygulanan kapsaisinin kanda, karaciğerde, böbrekte ve bağırsakta maksimum %24,4'lük dağılımı 1 saat içinde görülmüş ve daha sonra 4 gün sonra tespit edilemeyece kadar belirgin şekilde azalmıştır (Suresh & Srinivasan, 2010). İnsan derisinde yapılan in vitro çalışmalarda, kapsaisinin biyotransformasyonunun yavaş olduğu ve kapsaisinin çoğunun değişmeden kaldığı, küçük bir kısmının ise vanililamin ve vanilil asite metabolize olduğu bulunmuştur. Bu, sitokrom P450 enzimlerinin, hepatik metabolizmadaki rolleriyle karşılaştırıldığında derideki kapsaisin dönüşümüne minimal düzeyde katıldığını göstermektedir. Kapsaisin esas olarak böbrekler tarafından elimine edilir ve dönüştürülmemiş küçük bir kısmı dışkı ve idrarla atılır (Kawada, & Iwai, 1985). Kapsaisinoidler, intragastrik olarak sıçanlara verilmesi takiben kolaylıkla absorplanır. Genel dolaşıma ve ekstra hepatik organlara ulaşmadan önce karaciğerde metabolize edilir (Donnerer & ark., 1990). Kapsaisinin mide ve ince barsaklardan hızlı bir şekilde absorplandığı sıçanlarda yapılan in vivo ve in situ çalışmalarda gözlenmiştir. İn vivo çalışmalarda verilen dozun yaklaşık %85'inin gastrointestinal kanaldan 3 saat içerisinde absorplandığı bulunmuştur. Yine aynı çalışmada kapsaisinin in situ olarak uygulanmasından 60 dakika sonra mide, jejunum ve ileumdan sırasıyla %50, 80 ve 70 oranında absorplandığı gösterilmiştir (Kawada & ark., 1984).

Kapsaisinin antik çağlardan beri farmakolojik etkileri olduğu düşünülmüştür, Örneğin Mayalar biberi astım, öksürük ve boğaz ağrısını tedavi etmek için kullanmışlardır (Bobinaite & ark., 2012). Columbia'da akşamdan kalma (sarhoşluk) durumu hafifletmek için acı biber kullanılmıştır (Wen & Zheng, 2018). Diğer bazı kullanımlar arasında ayak mantarını iyileştirmek için ayaklara kırmızı ezilmiş meyveler koymak ve haşlanmış yeşil meyvelerden bir içecek hazırlayarak yılan ısırıklarını iyileştirmek yer alır (Bosland & Votava, 2000). Kapsaisin ve kapsaisinoid grubunun diğer üyelerinin gastrointestinal sistem, kardiyovasküler sistem,

solunum sistemi, limbik sistem ve termoregülatör sistem üzerinde etkileri mevcuttur. (Surh & Lee, 1995). Bugüne kadar yapılan araştırmalar, kapsaisinoidlerin ve özellikle kapsaisinin, antioksidan (Materska & Perucka, 2005), analjezik, antimikrobiyal (Lu & ark., 2020; Srinivasan, 2016), antikarsinojenik (Szallasi, 2022), anti-obezite (Leung, 2008), enerji metabolizmasını teşvik etme ve yağ birikimini baskılama (Ohnuki et al., 2001) ve antiinflamatuvar (Sancho & ark., 2002) gibi işlevler sağlayan çok çeşitli biyolojik ve fizyolojik aktivitelere sahip olduğunu göstermiştir.

Ancak bu moleküllerin potansiyel uygulamaları, keskinliklerinin neden olduğu tahriş nedeniyle sınırlıdır; bu, doğal ve istenmeyen etkiler olmaksızın benzer moleküllerin araştırılmasına ve karakterizasyonuna yol açmıştır (Gonz lez Molinillo & ark., 2010). Kapsaisin, cilt tahrişine neden olabilmesine rağmen farklı nöropatik ağrı durumlarının hafifletilmesini amaçlayan topikal tedavilere dahil edilmiştir. Kapsaisin ve analogları, post-herpetik nevralji, kas-iskelet sistemi ağrısı, diyabetik nöropati, osteoartrit ve romatoid artr t gibi kronik ağrı sendromlarını tedavi etmek için topikal kremler ve bantlarda kullanılmıştır (Backonja & ark., 2010; Tesfaye, 2009). Ayrıca döküntü, sedef hastalığı, mastektomi ve mesane bozukluklarından kaynaklanan ağrıların tedavisinde de uygulanmıştır (Seraglio & ark., 2019). Olumsuz etkiler (yanma, batma ve eritem) normalde uygulama bölgesiyle sınırlıdır, ancak kremin solunmasından kaynaklanan solunum tahrişleri ve ara sıra sistemik etkiler rapor edilmiştir (Sawynok & ark., 2005). Ağrı gidermedeki gerçek etkinliği, katılımcı sayısının az olması ve çalışmalarda kullanılan ağrı tanımlarının farklı olması nedeniyle hala şüphelidir. Bununla birlikte, tek başına veya diğer tedavilerle birlikte uygulandığında diğer tedavilere yanıt vermeyen hastalarda ağrının giderilmesi için iyi bir alternatif olduğu görülmektedir (Derry & ark., 2009).

Solunum Yollarına Etkisi

Kapsaisinin faydaları olmakla birlikte bazı olumsuz etkileri de bulunmaktadır. Dermatite neden olabilir, kurutulup öğütülmüş olan

biber, hatta meyvenin kokusu bile mukoz dokular için tahriş edici özelliğe sahiptir. Ağız ve boğazda submukoz fibroza yol açar. Kapsaisin, tükürük, burun akıntısı ve ter salgısını artırır. İso biberi yüksek oranlarda kapsaisin içermektedir. Acı kırmızı biber tozu kapsaisinden dolayı potent bronkokonstruktör etkilidir. Kapsaisin solunum yoluyla alındığında akciğerde doza bağlı daralmaya neden olmaktadır (Ceylan, 2013).

Kırmızı biberin içindeki bir madde olan kapsaisinin duysal sinir sisteminin miyelinsiz yavaş C-liflerini stimüle ettiği bilinir. Gerçekten C-lifleri nörotoksik kapsaisine duyarlılıkları ile karakterizedir. Yüksek dozlarda kapsaisin, nöropeptidleri etkin biçimde etkisizleştirirken, küçük dozlarda C-lif sonlarından nöropeptidleri salar. Substans P, nörokinin A ve kalsitonin geni ile ilişkili peptid takikinini dahil bu nöropeptidler, solunum epitelinin C-liflerindeki veziküllerde bulunur. Aktivasyon öksürük, bronkokonstrüksiyon ve mukus sekresyonu gibi çeşitli etkilere yol açar (James & Nijkamp, 1999). Fuller ve arkadaşları inhale kapsaisinin insan havayollarındaki nonmyelinize sinir reflekslerinin araştırılmasında kullanılabileceğini (Fuller & ark., 1985), Holst ve arkadaşları ise ekzema hastalarında kapsaisin indüklemesi sonrası gelişen öksürük reflekslerini değerlendirmiş ve kapsaisinin tanısal olarak güvenli olmadığını belirtmiştir (Holst & ark., 2010).

Kapsaisin, akciğer sisteminde, solunduğunda doza bağlı bir şekilde öksürük ve sürekli bronkokonstrüksiyona neden olabilen, bronşiyal aşırı duyarlılığın bir göstergesi olarak kullanılır (Dicpinigaitis & Alva, 2005). Solunum sisteminde çeşitli koşullarda ve farklı deneysel modellerde yoğun olarak çalışılan kapsaisin, eylemlerinde büyük bir pleomorfizm sergilemiştir ve zaman zaman patolojik durumlarda ters etkiler göstererek çok sayıda sinyal yolunun tetiklenmesinde yakından rol almaktadır (Ilie & ark., 2010).

Etken maddesi kapsaisin olan göz yaşartıcı biber gazı veya gaz bombası, günümüzde tüm dünyada emniyet güçleri tarafından toplulukları dağıtmak, aynı zamanda kişisel korunma amacıyla da küçük ambalajlar halinde kullanılmaktadır (Mori & ark., 2006).

Kalabalık kontrolü için dağıtılanlar gibi kapsaisin aerosollerine uzun süre maruz kalmak toksik olabilir, solunum yollarını tahriş edebilir ve sinir hasarına neden olabilir (Copeland & Nugent, 2010). Aşırı dozlarda ve belirli koşullar altında kapsaisin hapsirme, öksürük, aşırı mukus salgılanması, ağrı ve ciddi komplikasyonlar gibi önemli solunum semptomlarına neden olabilir ve test hayvanları üzerinde belirli konsantrasyonlarda öldürücü olduğu gösterilmiştir (Satpute & ark., 2018). Ayrıca fare modellerinde intravenöz kapsaisin uygulamasının anında apneyi tetiklediği ve ardından solunum hızında bir artış olduğu gösterilmiştir (Hedner & ark., 1985).

Doğrudan etkilere neden olabilsede, kapsaisinin eylemlerinin çoğuna reseptörü TRPV1 aracılığıyla aracılık edilir. TRPV1, yapısal olarak TRP iyon kanalları ailesine ait, seçici olmayan bir reseptördür. Kapsaisinin yanı sıra, yüksek sıcaklık, asitlik (pH <6.0), endokannabinoidler, endojen lipitler ve çok sayıda inflamasyon aracısı veya çeşitli nörotransmitterler gibi diğer potansiyel aktivatörler gibi farklı faktörler tarafından da aktive edilebilir (Filippi & ark., 2016). Reseptör aktivasyonu, omuriliğe ve beyne, yanma, batma, kaşıntı, ısınma veya karıncalanma hissi gibi çeşitli etkiler üreten uyarılar gönderir. Kapsaisine duyarlı sinirlerin sonlanmaları, örneğin P maddesi (SP) veya kalsitonin geniyle ilişkili peptid (CGRP) gibi çok sayıda nöropeptit içerir. Bunların aktivasyonunu, proinflamatuvar peptitlerin lokal salınımından dolayı nörojenik inflamasyon olarak bilinen geçici bir inflamatuvar süreç takip eder (De Logu & ark., 2016; Grigore & ark., 2019). Solunum yollarındaki TRPV1 reseptörlerinin sayısı vücudun diğer bölgelerindeki kadar fazla olmasa da solunum sisteminin tüm organ ve yapılarında bulunur (Grace & ark., 2014). TRPV1 reseptörleri esas olarak, nosiseptif nöronlardan (Kunert-Keil & ark., 2006) kaynaklanan, genellikle polimodal duyarlılığa sahip lifler olarak tanınan akciğer C lifi aferentlerinde (Fisher, 2009) eksprese edilir. Çoğu C lifi, önemli bir solunum yolu tahriş edici madde olarak görev yapan kapsaisine karşı duyarlıdır (Alamri & ark., 2017). TRPV1 aynı zamanda bronş epitel hücrelerinde de tanımlanmıştır (De Logu & ark., 2016). TRPV1'in yanı sıra, Geçici Reseptör Potansiyeli

Ankirin 1 (TRPA1) reseptörünün de bir C-lifleri popülasyonunda hava yollarında birlikte eksprese edildiği ortaya çıktı ve kalsiyum iyonlarına karşı geçirgen olduğu gösterildi (Bessac & Jordt, 2008). TRPA1, kapsaisin tarafından doğrudan uyarılmamasına rağmen, çeşitli doğal ürünler tarafından aktive edilebilir (Bandell & ark., 2004), ancak aynı zamanda TRPV1'i de içeren inflamatuvar sinyal yolları yoluyla duyarlılaştırılabilir ve potansiyel olarak kimyasal duyarlılığın artmasına katkıda bulunabilir (Bessac & Jordt, 2008; Brooks, 2008).

TRPV1'in aktivasyonu çeşitli etkiler göstermiştir (Zholos, 2015). Çeşitli çalışmalar TRPV1 agonistlerinin insan akciğerindeki alveoler epitel hücrelerinde apoptoza neden olabileceğini göstermiştir. Sıçanlarda kapsaisinoidlerin 30 dakika süreyle solunması, hava yollarında inflamatuvar reaksiyona, trakea ve burun boşluğundaki epitelyal hücrelerin tahrip olmasına ve bronşiyol ve alveol hücrelerinde hasara neden olur (Reilly & ark., 2003).

Ayrıca, in vivo bir fare çalışması, TRPV1 antagonizmasının epitelyal hücrelerin yıkımını azaltarak apoptozu önlediğini göstermiştir (Agopyan & ark, 2004). Sıkça çalışılan TRPV1 antagonistlerinden biri kapsazepindir. Kapsazepin, kapsaisin kaynaklı C lif aktivasyonunun spesifik bir antagonistidir ve TRPV1 reseptörünün ek rollerini, özellikle de klinik solunum semptomlarının başlangıcındaki rolünü ortaya çıkarmak için kullanılmıştır (Cabral & Giusti-Paiva, 2016; Tani & ark, 2017). TRPV1 öksürüğe ve bronkokonstriksiyona aracılık edebilir ve kapsazepin kullanımı bu semptomları in vivo olarak azaltır (Belvisi & ark., 1992). Ayrıca iki ek TRPV1 antagonisti, koyalarda asit kaynaklı öksürüğün önlenmesinde benzer etkiler gösterdi. Bu antagonistler kodein ile benzer etki ve etkinliğe sahiptir (Leung & ark., 2007).

Solunum sistemi içinde aynı sinyal yolları, öksürüğün başlangıcını, bronkokonstriksiyonu ve hava yolu daralmasını düzenlerken aynı zamanda sıvı sekresyonunun yanı sıra tahriş hissini de artırır. Hava yolu nöronlarının uyarılmasının olumlu veya

olumsuz etkileri olabilir. Fare modellerinde hava yolunun korunmasına, enfeksiyonlara neden olan kimyasal tahriş edici maddelerin ve patojenlerin bertaraf edilmesine, doku iyileşmesinin korunmasına ve başlatılmasına ve bağışıklık tepkilerinin desteklenmesine katkıda bulunabileceği rapor edilmiştir (Kim & ark., 2020). Bununla birlikte, astım fare modellerinde TRPV1 nöronlarında gösterildiği gibi, hava yolu nöronlarının uyarılması, solunum hava yollarında altta yatan hastalıkları karmaşıklaştıran inflamasyona neden olabilir (Tränkner & ark., 2014). Baral ve arkadaşları tarafından yakın zamanda yapılan bir çalışma, pulmoner TRPV1 nöronlarının, CGRP, SP, glutamat ve diğer sinyal molekülleri aracılığıyla bağışıklık hücreleriyle çapraz iletişime dahil olduğunu ve bu nöronların, sitokin ve T hücresi salınımının yanı sıra nötrofil düşüklüğüne de neden olabileceğini gösteriyor (Baral & ark., 2018). Bu zıt bulgular, TRPV1 aktivasyonu tarafından tetiklenen karmaşık etkiler dizisinin daha fazla araştırılması ve kapsaisinin in vivo etkilerini uygun şekilde tercüme edebilen yeni modeller geliştirme ihtiyacını güçlendirmektedir. Bazı solunum yolu hastalıklarında histamin, prostaglandinler, sisteinil lökotrienler, proteazlar, büyüme faktörleri ve bradikinin gibi çeşitli proinflamatuvar araçlar ve peptidler rol oynar. Bradikinin, solunum sisteminde bulunan B1 ve B2 reseptörleri aracılığıyla etki gösteren, SP ve CGRP artışıyla ilişkili nöroinflamasyonda da rol oynayabilen proinflamatuvar bir moleküldür (Kim & ark., 2020). Bradikinin öksürüğe ve bronkokonstriksiyona neden olur (Dolovich & ark., 1970) ve bu olumsuz etkilere neden olan çeşitli hücrelerin aktivasyonu yoluyla hava yolu kronik inflamasyonu, duyarlılığı ve yeniden yapılanmasında rol oynar (Ricciardolo & ark., 2018).

Kronik öksürüğü olan 29 hastadan mukozal biyopsi almak için fiberoptik bronkoskopinin kullanıldığı in vitro araştırma, 16 kontrole kıyasla bu deneklerde TRPV1 reseptörlerinin sayısında bir artış olduğunu gösterdi. Bu veriler kronik öksürük ile TRPV1 reseptörleri arasında bir korelasyon olduğunu göstermektedir. Artışın nedeni belirlenemedi. Deneklere ayrıca beş veya daha fazla kez öksürük ortaya çıkana kadar %0,9 sodyum klorür içinde çözölmüş kapsaisin

çözeltilisinin aerosolleri verildi. Sonuçlar, kronik öksürüğü olan hastalarda kapsaisin solunduğunda öksürük sıklığının arttığını göstermektedir (Groneberg & ark., 2004). Ayrıca soğuk havanın TRPV1'in kapsaisin duyarlılığını arttırdığı ve öksürük duyarlılığını arttırdığı görülmektedir (Millqvist, 2015). Kobaylar üzerinde yapılan in vivo bir çalışmada, kapsaisinin aerosol yoluyla solunum yollarına verilmesi öksürüğü tetiklemiş, bir kapsaisin antagonistinin uygulanması ise indüklenen öksürüğün azalmasına neden olmuştur. Bu çalışmada kullanılan kapsaisin antagonisti, kapsaisin reseptörünü tamamen bloke etti ve pH değişimine tepkisini engelledi. Ek olarak kapsaisinin etkilerini bloke eden Ca^{2+} akışını da engelledi. Bu, kapsaisinin öksürükteki ana rolünün en önemli kanıtıdır ve gelecekteki insan denemelerine temel oluşturmak için önemli bir bulgudur. Etki mekanizması açısından kapsaisinin etkilerinin doğrudan TRPV1 etkileriyle devam ettiği, aynı zamanda SP ve nörokinin A (NKA) gibi taşıyıcıların aracılık ettiği görülmektedir (McLeod & ark., 2006).

Kapsaisin aerosollerine maruz kaldıktan sonra uzun süreli solunum etkileri birçok önemli çalışmada analiz edilmiştir. İki çalışma, acı biber işçileri ile sağlıklı bireyler arasında solunum fonksiyonları açısından herhangi bir fark olmadığını gösterdi (Blanc & ark., 1991; Lankatilake & Urugoda, 1993).

Sonuç olarak dünyanın pek çok yerinde baharat olarak tüketilen acı biber, içerdiği kapsaisin nedeniyle tıp alanında da oldukça yaygın olarak kullanılmaktadır. Çeşitli çalışmalardan elde edilen sonuçlar kapsaisinin çeşitli farmasötik formlarda nöropati ağrılarının hafifletilmesinde, artrit, kas ve eklem ağrılarının semptomatik tedavisinde, Herpes zoster gibi nörojenik ağrılarının tedavisinde, obezite ve ülser tedavisinde de endike olduğunu göstermiştir. Ayrıca, kapsaisinin çeşitli kanser hücrelerinde apoptoza sebep olduğu gösterilmiştir. Bunların yanı sıra acı biber kullanımının yüksek olduğu ülkelerde mide, ağız boşluğu, farinks, yemek borusu ve gırtlak kanseri görülme olasılığının 2-5 kat daha fazla olduğunu gösteren çalışmalar da mevcuttur. Kapsaisin solunum sisteminde öksürüğün başlangıcını, bronkokonstriksiyonu ve hava

yolu daralmasını, sıvı sekresyonunun yanı sıra tahriş hissini de arttırır.

KAYNAKÇA

Agopyan, N., Head, J., Yu, S., Simon, SA. (2004). TRPV1 receptors mediate particulate matter-induced apoptosis. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* 286:L563–L572. doi: 10.1152/ajplung.00299.2003.

Akyuz, L., M. Kaya, M. Mujtaba, S. Ilk, I. Sargin, A. M. Salaberria, J. Labidi, Y. S. Cakmak, and C. Islek. (2018). Supplementing capsaicin with chitosan-based films enhanced the anti-quorum sensing, anti-microbial, antioxidant, transparency, elasticity and hydrophobicity. *International Journal of Biological Macromolecules* 115:438–46. doi: 10.1016/j.ijbiomac. 04.040.

Alamri, A., Bron, R., Brock, J. A., Ivanusic, J. J. (2015). Transient receptor potential cation channel subfamily V member 1 expressing corneal sensory neurons can be subdivided into at least three subpopulations. *Front Neuroanat.* 9(71) doi: 10.3389/fnana.2015.00071.

Al-Samydai, A., F. Al-Mamoori, H. Abdelnabi, and T. Aburjai. (2019). An updated review on anticancer activity of capsaicin. *International Journal of Scientific & Technology Research* 8:2625–31.

Backonja, M.M., Malan, T.P., Vanhove, G.F., Tobias, J.K. (2010). NGX-4010, a high-concentration capsaicin patch, for the treatment of postherpetic neuralgia: a randomized, double-blind, controlled study with an open-label extension. *Pain Med.* 11, 600-608.

Bandell ,M., Story, G. M., Hwang, S. W., Viswanath, V., Eid, S.R., Petrus, M. J., Earley, T.J., Patapoutian A. (2004). Noxious cold ion channel TRPA1 is activated by pungent compounds and bradykinin. *Neuron.* 41:849–857. doi: 10.1016/s0896-6273(04)00150-3.

Baral P, Umans BD, Li L, Wallrapp A, Bist M, Kirschbaum T, Wei Y, Zhou Y, Kuchroo VK, Burkett PR, et al. (2018). Nociceptor

sensory neurons suppress neutrophil and $\gamma\delta$ T cell responses in bacterial lung infections and lethal pneumonia. *Nat Med.* 24:417–426. doi: 10.1038/nm.4501.

Belvisi MG, Miura M, Stretton D, Barnes PJ. (1992). Capsazepine as a selective antagonist of capsaicin-induced activation of C-fibres in guinea-pig bronchi. *Eur J Pharmacol.* 215:341–344. doi: 10.1016/0014-2999(92)90054-8.

Bernal, M.A.; Calderon, A.A.; Pedreno, M.A.; Muñoz, R.; Ros Barceló, A.; Merino de Caceres, F. (1993). Capsaicin oxidation by peroxidase from *Capsicum annuum* (variety Annum) fruits. *J. Agric. Food Chem.* 41, 1041-1044.

Bessac BF, Jordt SE. 2008. Breathtaking TRP channels: TRPA1 and TRPV1 in airway chemosensation and reflex control. *Physiology (Bethesda)*.23:360–370.

Blanc P, Liu D, Juarez C, Boushey HA. (1991). Cough in hot pepper workers. *Chest.* 99:27–32.

Bosland P.W., Votava E.J. (2000). *Peppers: Vegetable and Spice Capsicums*. CABI Publishing; Wallingford, UK: pp. 1–16.

Brooks SM. (2008). Irritant-induced chronic cough: Irritant-induced TRP pathy. *Lung.* 186 (Suppl 1):S88–S93.

Cabral LD, Giusti-Paiva A. (2016). The transient receptor potential vanilloid 1 antagonist capsazepine improves the impaired lung mechanics during endotoxemia. *Basic Clin Pharmacol Toxicol.* 119:421–427.

Ceylan E. (2013). İsoot biberi tozu (kapsaisin) inhalasyonuna bağlı gelişen astım atakları. *Journal of Clinical and Experimental Investigations.* 4(3):331-334.

Copeland S, Nugent K. (2013). Persistent respiratory symptoms following prolonged capsaicin exposure. *Int J Occup Environ Med.* 4:211–215.

De Logu F, Patacchini R, Fontana G, Geppetti P. (2016). TRP functions in the broncho-pulmonary system. *Semin Immunopathol.* 38:321–329. doi: 10.1007/s00281-016-0557-1.

Derry, S.; Lloyd, R.; Moore, R.A.; McQuay, H.J. (2009). Topical capsaicin for chronic neuropathic pain in adults. *Cochrane Database Syst. Rev.* CD007393.

Dicpinigaitis PV, Alva RV. (2005). Safety of capsaicin cough challenge testing. *Chest.* 128:196–202.

Dolovich J, Back N, Arbesman CE. (1970). Kinin-like activity in nasal secretions of allergic patients. *Int Arch Allergy Appl Immunol.* 38:337–344. doi: 10.1159/000230287.

Donnerer, J., Amann, R., Schuligoi, R., Lembeck, F. (1990). Absorption and Metabolism of Capsaicinoids Following Intragastric Administration in Rats, *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol.* 342, 357-361 .

Filippi A, Caruntu C, Gheorghe RO, Deftu A, Amuzescu B, Ristoiu V. (2016). Catecholamines reduce transient receptor potential vanilloid type 1 desensitization in cultured dorsal root ganglia neurons. *J Physiol Pharmacol.* 67:843–850.

Fisher JT. (2009). The TRPV1 ion channel: Implications for respiratory sensation and dyspnea. *Respir Physiol Neurobiol.* 167:45–52.

Fuller RW, Dixon CM, Barnes PJ. (1985). Bronchoconstrictor response to inhaled capsaicin in humans. *J Appl Physiol.* 58:1080-1084.

Green BG, Hayes JE. (2003). Capsaicin as a probe of the relationship between bitter taste and chemesthesis. *Physiology and Behavior.* 79: 811-821. Green BG, Hayes JE. Capsaicin as a probe of the relationship between bitter taste and chemesthesis. *Physiology and Behavior.* 79: 811-821.

González Molinillo, J.M.; Macías Domínguez, F.A.; Varela Montoya, R.M.; Palma Lovillo, M.; García Barroso, C.; Fernández

Barbero, G. (2010). Method for the chemical synthesis of capsinoids. *US Patent* 0256413 A1.

Grigore O, Mihailescu AI, Solomon I, Boda D, Caruntu C. (2019). Role of stress in modulation of skin neurogenic inflammation. *Exp Ther Med.* 17:997–1003. doi: 10.3892/etm.2018.7058.

Groneberg DA, Niimi A, Dinh QT, Cosio B, Hew M, Fischer A, Chung KF. (2004). Increased expression of transient receptor potential vanilloid-1 in airway nerves of chronic cough. *Am J Respir Crit Care Med.* 170:1276–1280.

Gu QD, Joe DS, Gilbert CA. (2017). Activation of bitter taste receptors in pulmonary nociceptors sensitizes TRPV1 channels through the PLC and PKC signaling pathway. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* 312:L326–L333.

Hamadaa H, Nishida K, Furuya T, Ishihara K, Nakajima N. (2001). Preparation of a new pepper: chemoenzymatic synthesis of capsaicin oligosaccharide and 8-nordihydrocapsaicin oligosaccharide. *Journal of Molecular Catalysis B: Enzymatic.* 16:115-119

Hayman, M., and P. C. Kam. (2008). Capsaicin: A review of its pharmacology and clinical applications. *Current Anaesthesia & Critical Care.* 19 (5-6):338–43.

Hedner J, Hedner T, Jonason J. (1985). Capsaicin and regulation of respiration: Interaction with central substance *P. mechanisms.* *J Neural Transm (Vienna).* 61:239–252.

Holst H, Arendt-Nielsen L, Mosbech H, et al. (2010). The capsaicin cough reflex in patients with symptoms elicited by odorous chemicals. *Int J Hyg Environ Health.* 213:66-71.

Ilie MA, Caruntu C, Tampa M, Georgescu SR, Matei C, Negrei C, Ion RM, Constantin C, Neagu M, Boda D. 2019. Capsaicin: Physicochemical properties, cutaneous reactions and

potential applications in painful and inflammatory conditions. *Exp Ther Med.* 18:916–925.

James DE, Nijkamp FP. (1999). Neuro-immune interactions in the lung. *Clin Exp Allergy.* 29: 1309-19.

Kawada, T., Suzuki, T., Takahashi, M., Iwai, K. (1984). Gastrointestinal Absorption and Metabolism of Capsaicin and Dihydrocapsaicin in Rats, *Toxicol Appl Pharmacol.*, 72, 449- 456.

Kawada, T.; Iwai, K. (1985). In vivo and in vitro metabolism of dihydrocapsaicin, a pungent principle of hot pepper, in rats. *Agric. Biol. Chem.* 49, 441-448.

Kim BG, Park MK, Lee PH, Lee SH, Hong J, Aung MM, Moe KT, Han NY, Jang AS. (2020). Effects of nanoparticles on neuroinflammation in a mouse model of asthma. *Respir Physiol Neurobiol.* 271(103292).

King, J., Felter, H. W., Lloyd, J.U. (1905). *King's American Dispensatory*. Eclectic Medical Publications, (ISBN 1888483024).

Kosuge, S., Inagaki, Y. (1962). Studies on the Pungent Principles of Red Pepper. Part XI. Determination and Contents of the Two Pungent Principles. Nippon Nogei Kagaku Kaishi, *J Agric Chem Soc.*, 36, 251.

Kunert-Keil C, Bisping F, Krüger J, Brinkmeier H. (2006). Tissue-specific expression of TRP channel genes in the mouse and its variation in three different mouse strains. *BMC Genomics.* 7(159)

Lankatilake KN, Uragoda CG. (1993). Respiratory function in chilli grinders. *Occup Med (Lond)* 43:139–142.

Leung SY, Niimi A, Williams AS, Nath P, Blanc FX, Dinh QT, Chung KF. (2007). Inhibition of citric acid- and capsaicin-induced cough by novel TRPV-1 antagonist, V112220, in guinea-pig. *Cough.* 3(10).

Leung F.W. (2008). Capsaicin-sensitive intestinal mucosal afferent mechanism and body fat distribution. *Life Sci.* 83:1–5.

Lu, M., Chen, C., Lan, Y., Xiao, J., Li, R., Huang, J., Huang, Q., Cao, Y., Ho, C.T. (2020). Capsaicin-the major bioactive ingredient of chili peppers: Bio-efficacy and delivery systems. *Food Funct.* 11, 2848–2860.

McLeod RL, Fernandez X, Correll CC, Phelps TP, Jia Y, Wang X, Hey JA. (2006). TRPV1 antagonists attenuate antigen-provoked cough in ovalbumin sensitized guinea pigs. *Cough.* 2(10).

Millqvist E. (2015). TRP channels and temperature in airway disease-clinical significance. *Temperature.* 2:172–177.

Mori A, Lehmann S, O'Kelly J, Kumagai T, Desmond JC, Pervan M, et al. (2006). Capsaicin, a component of red peppers, inhibits the growth of androgen-independent, p53 mutant prostate cancer cells. *Cancer Res.* 66:3222-9.

Ohnuki, K.; Niwa, S.; Maeda, S.; Inoue, N.; Yazawa, S.; Fushiki, T. (2001). CH-19 sweet, a non-pungent cultivar of red pepper, increased body temperature and oxygen consumption in humans. *Biosci. Biotechnol. Biochem.* 65, 2033-2036

Reilly CA, Taylor JL, Lanza DL, Carr BA, Crouch DJ, Yost GS. (2003). Capsaicinoids cause inflammation and epithelial cell death through activation of vanilloid receptors. *Toxicol Sci.* 73:170–181.

Reyes-Escogido, Maria De Lourdes, Edith G. Gonzalez-Mondragon, and Erika Vazquez-Tzompantzi. (2011). Chemical and Pharmacological Aspects of Capsaicin. *Molecules* 16, no. 2: 1253-1270.

Ricciardolo FLM, Folkerts G, Folino A, Mognetti B. (2018). Bradykinin in asthma: Modulation of airway inflammation and remodelling. *Eur J Pharmacol.* 827:181–188.

Sancho, R. Lucena, C. Macho, A. Calzado, M.A. Blanco-Molina, M. Minassi, A. Appendino, G. Muñoz, E. (2002). Immunosuppressive activity of capsaicinoids: capsiate derived from sweet peppers inhibits NF- κ B activation and is a potent

antiinflammatory compound in vivo. *Eur. J. Immunol.* 32, 1753-1763.

Satpute RM, Kushwaha PK, Nagar DP, Rao PV. (2018). Comparative safety evaluation of riot control agents of synthetic and natural origin. *Inhal Toxicol.* 30:89–97.

Sawynok, J. 2005. Topical analgesics in neuropathic pain. *Curr. Pharm. Des.* 11, 2995-3004.

Seraglio S.K., Silva B., Bergamo G., Brugnerotto P., Gonzaga L.V., Fett R., Costa A.C. (2019). An overview of physicochemical characteristics and health-promoting properties of honeydew honey. *Food Res. Int.* 119:44–66.

Shah M.A., Mir S.A. (2022). Plant Extracts: Applications in the Food Industry. Academic Press; Cambridge, MA, USA: *Plant extracts as food preservatives*; pp. 127–141.

Späth, E., Darling, S. F. (1930). Synthese des Capsaicins, *Chem Ber.*, 63B, 737/743.

Srinivasan, K. (2016). Biological Activities of Red Pepper (*Capsicum annuum*) and Its Pungent Principle Capsaicin: A Review. *Crit. Rev. Food Sci. Nutr.* 56, 1488–1500.

Suresh, D.; Srinivasan, K. (2010). Tissue distribution and elimination of capsaicin, piperine and curcumin following oral intake in rats. *Indian J. Med. Res.* 131, 682-691.

Surh, Y.j., Lee, S.S. (1995). Capsaicin, a Double-Edged Sword: Toxicity, Metabolism and Chemopreventive Potential, *Life Sci.*, 56, 1845-1855.

Szallasi A. (2022). Capsaicin and cancer: Guilty as charged or innocent until proven guilty? *Temperature.* 13:1–5.

Tani M, Kotani S, Hayakawa C, Lin ST, Irie S, Ikeda K, Kawakami K, Onimaru H. (2017). Effects of a TRPV1 agonist capsaicin on respiratory rhythm generation in brainstem-spinal cord preparation from newborn rats. *Pflugers Arch.* 469:327–338.

Tesfaye, S. (2009). Advances in the management of diabetic peripheral neuropathy. *Curr. Opin. Support. Palliat. Care.* 3, 136-143.

Tränkner, D., Hahne, N., Sugino, K., Hoon, M.A., Zuker, C. (2014). Population of sensory neurons essential for asthmatic hyperreactivity of inflamed airways. *Proc Natl Acad Sci USA.* 111:11515–11520.

Walpole, C.S., Bevan, S., Bloomfield, G., Breckenridge, R., James, I.F., Ritchie, T., Szallasi, A., Winter, J., Wrigglesworth, R. (1996). Similarities and differences in the structure-activity relationships of capsaicin and resiniferatoxin analogues. *J. Med. Chem.* 39, 2939-2952.

Wang, J., T. Shi, X. Yang, W. Han, and Y. Zhou. 2014. Environmental risk assessment on capsaicin used as active substance for antifoul-ing system on ships. *Chemosphere* 104:85–90.

Wen, H., Zheng W. (2018). Decrypting the heat activation mechanism of TRPV1 channel by molecular dynamics simulation. *Biophys. J.* 114:40–52.

Zholos, A.V. (2015). TRP channels in respiratory pathophysiology: the role of oxidative, chemical irritant and temperature stimuli. *Curr Neuroparmacol.* 13:279–291.

BÖLÜM VI

Kuaförlük Mesleği ve Sağlık Riskleri

Zeliha DEMİR GİDEN¹
Elif DEMİR²

Giriş

Çalışma ortamından kaynaklanan fiziksel, kimyasal, biyolojik, ergonomik ve psikolojik tehlikeler çalışanın sağlığını olumsuz etkileyerek meslek hastalıklarına ve is kazalarına neden olmaktadır. Kuaförler, kuaför ve güzellik salonları gibi kapalı ortamlarda, sürekli ayakta ve yoğun bir şekilde çalışarak çeşitli kimyasal ve mekanik uygulamaların iş yerinde oluşturduğu olumsuz etkileriyle periyodik olarak karşı karşıya kalmaktadır (Hollund &ark., 2001). Kozmetik ürünlerin yapımında binlerce kimyasal kullanımı söz konusudur. Bu ürünlerin kullanımı esnasında başlıca deri ve solunum yolu ile çok sayıda tahriş edici (irritan), alerjik ve karsinojenik potansiyeli olan kimyasallara (örn; amino nitro fenoller, hidrojen peroksit, para-

¹ Uzman Doktor, Özel Şanmed Hastanesi

² Doçent Doktor, Harran Üniversitesi

fenilendiamin, orto ve metatoluidin, N-nitrozodietanolamin, etanol, aseton, toluen, ksilen, amonyak, terpenler, metilizotiyazolinon, rezorsinol, hidrokinon, metilmetakrilat, tiyoglikolik asit ve formaldehit gibi) maruziyet söz konusu olup, mesleki maruziyetlerin kişisel maruziyetlere göre çok daha fazla ve uzun süreli olduğu bilinmektedir (Silverman & ark., 1996; Anonymous, 1993). Kuaförlerin sağlıkları kullandıkları kimyasallar nedeniyle olumsuz etkilenmektedir. Kullanılan ürünler (saç boyası, saç spreyi, permanent yağlar, ağartıcı ajanlar, şampuan vb.) ve iş yeri çalışma şartları (toz, duman, buhar, sigara dumanı vb.) özellikle deneyimsiz çalışanlar üzerinde hem allerjen hem de iritan etkisiyle meslek hastalıklarına yol açmaktadır (Winder, 1993; Hollund & ark., 1998; Babish & ark., 1991). Sıklıkla kullanılan ve insanlar üzerinde olumsuz etkileri olduğu bildirilen spesifik kimyasallar arasında şampuanlardaki formaldehit, saç boya ve tırnak temizleyicilerdeki amonyum bileşikler, saç spreylerindeki amonyum asetat, polivinil ve etanol, saç ağartıcılarındaki sodyum persülfat ve potasyum persülfat gibi persülfat tuzları yer alır. Saç boya ve tırnak temizleyicilerinde amonyum, potasyum, solventler ve fenilen diamin, kalıcı saç kıvrıcısında gliserol tiyoglikolat, saç uzatma yapıştırıcılarında stiren ve 1,4 dioksan, fiksatif olarak ftalatlar ve emülsiyon ve kremlerde hidrojen peroksit (Pak & ark. 2013; Quiros-Alcala & ark., 2019).

Kuaförlerin en yaygın olarak kullandıkları kimyasal ise saç boyası ve saç spreyidir. Güzel görünmek için saç boyamanın da ötesinde rengi solmuş, beyazlamış bir saç teline daha genç bir görünüm vermek amacıyla saç boyamak insanın vazgeçilmezi haline gelmiştir. Modern toplumlarda bakımlı saçlar, insanların görünüşlerini değiştirerek kendilerine olan güvenlerinin artmasında önemli bir rol oynamaktadır. İnsanlar bakımlı ve sağlıklı saçlara sahiptirler ve saç stili bulundukları çevreye olumlu etki yapmaktadır. Bu nedenle başta kadınlar olmak üzere tüm toplumun kullandığı saç boya ve tırnak temizleyiciler, insan sağlığına olumsuz etkileri ne olursa olsun rutin ve bilinçsizce kullanılmaktadır. Kozmetik sektörü, insanoğlunun taleplerini karşılamak için saç boya ve tırnak temizleyicilerinin geliştirilmesi ve

kullanıma sunulması üzerinde araştırmalar yapmak zorunda kalmıştır. Rengi açılmış saçı boyamak ve saanın rengini değiştirmek için kullanılan kozmetiklere saçı boyaları denir (Yazan, 2010). Saçı boyaları temel olarak doğal ve kimyasal saçı boyaları olmak üzere iki gruba ayrılabilir. Doğal saçı boyaları kına başta olmak üzere çeşitli bitki ekstraktlarından elde edilebilmektedir. Bu boyalar saçı telinin kimyasal yapısı iaine nüfus etmedikleri için saanın genel bütünlüğünü ve sağlığını bozmazlar. Ancak renk yapıları çok zayıftır ve yıkamayla kolayca akarlar. Kimyasal saçı boyaları ise saanın dış katmanını oluşturan kütikül pulcuklarını açarak orta katmanda bulunan korteks keratin liflerine bağlanarak boyamayı sağlarlar. Bu sebeple de doğal boyalara oranla kalıcılıkları daha fazla olmaktadır. Genel sınıflandırmanın ötesinde saçı boyalarını kimyasal yapılarına (metal, oksidasyon ve kombine saçı boyaları vb.) veya saçı boyasının saçı ile etkileşimine (geçici, yarı sabit ve sabit saçı boyaları vb.) göre de sınıflandırmak mümkündür (Demir, 2007; T.C. Milli Eğitim Bakanlığı, 2011). Mevcut saçı boyalarındaki renk değişimi ile ilgili temel prensip, boyama moleküllerinin saçı gövdesine nüfuz etmesidir. Bu noktada moleküller, doğal melanin granüllerini oksitler ve kütiküle pentre olarak saçı rengi değişir (Alessandrin & Piraccini, 2016). İlk yapay saçı boyası 1856'da laboratuvar ortamında sentezlenerek ticari olarak kullanılmaya başlanmıştır. Saçı boyaları, dereceli saçı boyaları (kurşun, kadmiyum, bizmut veya gümüş tuzları vb. gibi metalik boyalar kullanarak), bitkisel saçı boyaları (kına gibi), geçici saçı boyaları (su bazlı) dayanıklı saçı boyaları (suda çözünür), yarı-kalıcı saçı boyaları (4-5 kez şampuanlama için dayanıklı) ve kalıcı saçı boyaları olarak sınıflandırılabilir. Kalıcı saçı boyaları en popüler saçı boyası ürünleridir. Bu ürünler PPD çözeltisi, hidrojen peroksit çözeltisi ve krem losyonu gibi yan ürünlerle yaklaşık %6 su ierir (Sampathkumar & Yesudas, 2009). Saçı boyası kimyasal ieriği aşağıdaki gibidir:

- 2,4-Diaminodiphenylamine
- N-(2-Methoxyethyl)-p-phenylenediamine
- 2,6-Bis(2-Hydroxyethoxy)-3,5-Pyridinediamine

- 2-Methoxymethyl-p-Aminophenol
- 4,5-Diamino-1-Methylpyrazole
- 4,5-Diamino-1-((4-Chlorophenyl) Methyl)-1H-Pyrazole Sulfate
- 4-Chloro-2-Aminophenol
- 4-Hydroxyindole
- 6-Methoxy-2,3-Pyridinediamine
- 2,3-Naphthalenediol
- 4-Methoxytoluene-2,5-Diamine
- 5-Amino-4-Fluoro-2-Methylphenol Sulfate
- N,N-Diethyl-m-Aminophenol
- 3,4-Diaminobenzoic acid
- 2-Aminomethyl-p-aminophenol
- Solvent Red 1 (CI 12150)
- Acid Orange 24 (CI 20170)
- Acid Red 73 (CI 27290)
- N,N-Dimethyl-2,6-Pyridinediamine
- N-Cyclopentyl-m-Aminophenol
- 2,4-Diamino-5-methylphenetol
- 1,7-Naphthalenediol

Saç spreyi içeriğinde ise; fragrance mix – fragrans karışımından (cinnamic alcohol, cinnamic aldehyde, eugenol, alpha-amylcinnamic aldehyde, isoeugenol, geraniol, hydroxycitronellal, oak moss) oluşur ([Yenilmez, 2009](#)).

Günümüzde kullanılan saç boyaları ise ikinci dünya savaşından sonra sentetik boyaların gelişmesi ve uygulanmasıyla

yeni şeklini almıştır (Shahi ve ark., 2017; França ve ark., 2015). Zaman içerisinde farklı kimyasallar kullanılsa da günümüzde saç boyaları içerisinde bulunan p-fenilendiamin (PPD), hidrojen peroksit çözeltisi, amonyak ve diğer kimyasal maddeler, saçlı deriden penetre olarak cilt problemlerine, oral yolla alınarak ise intoksikasyon, çeşitli sağlık sorunları ve hatta ölüme yol açmaktadır (Palisoc, Causing & Natividad, 2017).

Saç boyaları ve kanser türlerinin etiyolojisinde saç boyalarının etkinliği ile ilgili yapılan araştırmalarda çelişkili sonuçlar ortaya çıkmıştır. Saç boyası kullanan kadınlardaki meme kanseri riskinin %23 arttığı bildirilmesine (Heikkinen & ark., 2015) rağmen, saç boyası kullanımının hematopoietik kanserler ile ilişkisi bulunmamıştır (Grodstein & ark., 1994). Amerikalı kadınlar da yapılan bir diğer çalışmada ağız, göğüs, akciğer, mesane veya serviks ölümcül kanserleri ile daha önceki çalışmaların sonucu olan bölgeler arasında herhangi bir ilişki bulunmadığı bildirilmiştir (Thun & ark., 1994). Saç boyası kullanımı ile lösemi ve lenfoma gibi kanla ilişkili kanserler arasındaki olası bağlantıyı araştıran çalışmalarda, uzun süreli ve koyu renk saç boyası kullananlarda Hodgkin lenfoma riskini arttırdığı bildirilirken, lösemi ile ilişkisi bildirilmemiştir. Saç boyası kullanımı ve kan ile ilişkili kanserler üzerinde bir etkisi varsa bile küçük bir etkiye sahip olduğu belirtilmiştir (<https://www.cancer.org/cancer/cancer-causes/hair-dyes.html>).

Mesane kanseri ve saç boyaları arasında ilişki saptanmamakla birlikte, bir çalışmada pozitif bir ilişkiden bahsedilmiştir (Eser & Özdemir, 2012). İnsan sağlığı için birçok zararlı kimyasal barındıran saç boyaları ile bilinçli ya da bilinçsiz zehirlenmeler, Asya ülkelerinde batı ülkelerine göre daha sık görülmektedir. Gelişmekte olan bu ülkelerde suisid girişim amaçlı saç boyalarının kullanım geçtiğimiz elli yılda %60 oranında artmıştır (Patra & ark., 2015). Sudan’da yapılan bir çalışmada; saç boyaları ile zehirlenerek acile başvuran hastalarda taşikardi, taşipne, kusma, yüzde ve vücutta ödem, abdominal ağrı, dispne hatta renal ve kardiyak yetmezlik sonucu ölüm gerçekleşmiştir (Elgamel & Ahmed, 2013).

Saç boyalarındaki phenilendiamin (PDA), o-toluylendiamin, resorcin, alpha naphthol; böbrek, karaciğer ve kalbe zarar vermektedir. Kursun asetat kanserojen ve aşırı toksiktir. Kuaförlerin mesane kanser riskindeki artışta, saç boyalarında bulunan aromatik amin yapısındaki kimyasallara maruziyetlerinin rolü olduğu düşünülmektedir (Silverman & ark., 1996). Öte yandan kalıcı özellikte saç boyası (oksidatif saç boyaları, yarı-kalıcı saç boyaları) ile saçını boyatan bireylerde (özellikle 1980 yılından önce kullananlarda) mesane kanseri, hodgkin dışı lenfoma ve lösemi sıklığı arasında ilişki olduğu görülmüştür (Cote & ark., 1993). Ancak IARC, kalıcı saç boyalarının bireysel kullanımını insandaki kanser riski açısından Grup 3 (insandaki karsinogenik etki açısından sınıflandırılmayan) olarak değerlendirmektedir (Anonymous, 2010). 1970’li yıllardaki ticari saç boyası formülasyonlarının %89’u mutajenik özellikte aromatik amin yapısında kimyasalları içermekteydi. Bu nedenle, bu yıllardan sonra saç boyası formülasyonlarından bu yapıdaki kimyasallar çıkartılmıştır. Kuaförlerde ve saçını boyatan bireylerde, mesane kanser riski konusunda yapılan pek çok çalışmada gözlenen artmış kanser riskinin halen kullanılmakta olan yeni saç boyaları formülasyonlarına maruziyet ile ilişkili olmayacağı öne sürülmüştür. Avrupa Birliği düzenlemelerinde kozmetik ürünlerin içerisinde toluidinler, izomerleri, tuzları ve halojenli ve sülfonlu türevlerinin bulunması yasaklanmıştır (Anonymous, 2017). Ancak son yıllarda yapılan çalışmalarda, Amerika Birleşik Devletleri, Türkiye ve İsveç’te satılan saç boyası ve perma ürünlerinde yasaklanmış olan aromatik amin yapısındaki kimyasalların (4-aminobifenil, orto- ve meta-toluidin gibi) bulunduğu tespit edilmiştir (Turesky & ark., 2003; Akyüz ve Ata, 2008; Johansson ve ark., 2015). Saç boyalarında yer alan o-toluidinin IARC sınıflandırmasında, Grup 1’de (insan karsinojeni) yer aldığı bilinmektedir (Anonymous, 2010).

Bu kimyasallar içinde solunum yolları hastalıklarına yol açan en önemli iki madde; p-aminodipfenilamin ve p-fenilenediamindir. PPD mavi-siyah bir anilin boyasıdır, çok alerjen bir maddedir ve en

yaygın kullanım alanlarından birisi saç boyalarıdır. PPD ya da toluene-2,5-diamine ticari saç boyalarının %80-99'unda bulunmaktadır ve kontakt dermatitte major rol oynamaktadır (Hennen & Blömeke, 2017). Parafenilendiamin, özellikle siyah saç boyalarında kullanılan ve hidrojen peroksit tarafından okside edilen renksiz bir bileşiktir. PPD'nin cilt üzerine uygulanmasında kontakt dermatitten anafilaksiye kadar değişen komplikasyonlar gelişebilir. Bu maddeye karşı kontakt duyarlanma ise sıklıkla mesleksi açıdan berberlerde ve saç boyası ile temas eden kişilerde görülmektedir (Yenigün&ark.,2010; Uçar & ark.,2011). Avrupa Parlamentosu ve Avrupa Konseyi Birliği, PPD'nin saç boya konsantrasyonunda en fazla %0,5 olmasına izin vermektedir. Bu konsantrasyonun üzerine çıkıldığında toksik etkiler artmaktadır. Yayınlanan bir olgu raporunda, kalıcı saç boyama uygulaması sonrası yüzde, kafa derisinde ciddi ödem olduğu, ölümcül nörolojik komplikasyonların geliştiği rapor edilmiştir. Bu konuyla ilgili tek vaka olması sebebiyle komplikasyonlara PPD'nin sebep olup olmadığının araştırılması önerilmiştir (Jung, Kwon & Kang, 2008). Yapılan diğer bir çalışmada saç boyama uygulaması ardından, iki hastada alerjik kontakt dermatit sonrası telogen effluvium olarak adlandırılan saç dökülmesi geliştiği ve incelemeye alınan yedi kontakt dermatitli hastada, ikinci ve dördüncü ayları takiben saç kayıplarının arttığı bildirilmiştir. Amerikan Gıda ve İlaç Dairesinin 2015 yılında yayınladığı kılavuzuna göre; PPD'nin alerjik reaksiyonlara sebep olan yaygın bir saç boyama maddesi olduğu ve duyarlı kişilerin ürün etiketlerini kontrol ederek kullanımı önerilmiştir (Tosti & ark., 2001).

Çalışanlar, kuaför salonlarındaki düşük moleküler ağırlıktaki kimyasallarla karşılaşmalarından kısa bir süre sonra değişik tipte akut solunum bulgularının yanında, kronik ve tekrarlayıcı astım bulguları da gösterebilmektedir (Leino & ark., 1997). Hollund'un erişkin kuaförlerde yaptığı anket çalışmasında mesleki kimyasallarla temasa bağlı solunuma ait şikayetlerde geçmiş yıllara oranla dikkat çekici bir artış saptanmıştır. Elde edilen verilerde en sık %71 oranıyla burun akıntısı, %41 nefes darlığı, %39 göz yaşarması, %37

hışıltı ve %34 iki haftadan uzun süren öksürük yakınmalarıyla beraber %34 egzama saptanmıştır (Hollund & ark., 2001). Moscato'nun çalışmasında en sık astıma yol açan ajanın amonyum persülfat tuzları olduğu bulunmuş ve mesleki astım şüphesiyle gelen 47 kuaför hastanın yarısı astım tanısı alırken, diğer yarısındaki solunum şikayetleri kuaför salonlarına ait özel ajanlara bağlı irritatif ve geçici reaksiyonlar olarak değerlendirilmiştir ancak çalışmada tespit edilen kısıtlamanın muhtemelen fibrotik bir süreçle, muhtemelen tahriş edici maddelerle ilişkili olduğu düşünülmektedir (Moscato & ark., 2005).

En sık kimyasal iritanların, ağartıcı ajanlar ve saç spreyleri olduğu bulunmuştur (Hashemi & ark., 2010). Saç ağartma ve saç spreyi kullanımının özellikle tehlikeli iş görevleri olduğu rapor edilmiştir (Leino ve ark. 1998). Ağartma (yani renk değiştirme) sırasında kuaförler, doğal saç rengini soldurmak için oksitlenmiş toz ve alkalın solüsyondan oluşan bir karışım kullanır. Kuaförler bu maddeleri karıştırdığında kimyasalların bir kısmı havaya karışmakta ve kuaförler tarafından solunmakta, böylece kuaförlerin hava yollarının astarına ulaşarak solunum yolu semptomlarına neden olabilmektedir (Quiros-Alcala & ark. 2019). Nedensel mekanizmalar tahriş edici bir mekanizma veya bazı durumlarda aşırı duyarlılık (yani alerjik) mekanizması olabilir. Norveçli araştırmacılar kuaför salonlarındaki kimyasal kirleticileri ölçtüler ve salon havasındaki amonyak gibi kimyasalların (konsantrasyonları 0,3-10 mg/m³) yoğunluğunun, ağartma operasyonları sırasında ve sonrasında solunum yollarının astarında tahrişi uyurabildiğini bildirdiler (Hollund & Moen, 1998). Muhtemelen kümülatif maruziyet nedeniyle, 40 yaş üstü Norveçli kuaförlerde, genç kuaförlere ve aynı yaştaki ofis çalışanlarına kıyasla hırıltı, nefes darlığı gibi bazı solunum semptomlarının daha yaygın olduğu rapor edilmiştir (Hollund & ark., 2001). Yaşlı kuaförlerde semptomların daha yüksek oranda görülmesinin olası açıklaması, kümülatif işle ilgili maruziyetlerdir. Türkiye'de yapılan bir çalışmada, genel nüfusa kıyasla kuaförlerde astım görülme sıklığının iki kat (%14,6) olduğu bildirildi. (Akpınar-Elci & ark. 2002). Kuaförlerin sağlık

sonuçları üzerine yakın zamanda yapılan bir inceleme, aşırı solunum semptomlarının, akciğer fonksiyonlarında azalmaların ve akciğer iltihabı belirteçlerinin, kuaför olarak çalıştıktan sonra kuaför çalışanları arasında veya eğitimdeki işler de dahil olmak üzere kontrol popülasyonlarıyla karşılaştırıldığında daha yaygın olduğunu belgelemiştir.

Isıya maruz kalmanın diğer iç mekân kirleticileriyle ilgili riskleri artırdığı ileri sürülmüştür (McCormack & ark., 2016; Rice v& ark., 2019), dolayısıyla İran'daki sıcak iklimde neden bu kadar güçlü sağlık etkilerinin gözlemlendiğini ve neden iç mekân havalandırma eksikliğini açıklayabilir. Havalandırma daha da büyük olumsuz sağlık etkileriyle ilişkiliydi.

Maruz kalınan kimyasal ürünlere ek olarak; kuaför ve güzellik merkezlerinde maruz kalınan uçucu organik bileşiklerin konsantrasyonları da önemlidir. Mesleki maruziyete sebep olabilecek uçucu organik bileşiklerden bazıları izopropil asetat, etanol, aseton, metil ve etil metakrilat, n-butil asetat, etil asetat, 2-butan, 2-propanol, heksametil disiloksan, toluen ve ksilen olarak sıralanabilir. Güzellik salonu çalışanlarında gözlenen oksidatif stres ve DNA hasar göstergelerindeki düzensizliklerde, uçucu organik bileşiklere (etanol, aseton, toluen, 2-propanol, 2-butanon, etil asetat ve n-butil asetat gibi) düşük düzeyde mesleki maruziyetin etkisinin göz ardı edilmemesi gerektiği belirtilmektedir (Peter & ark., 2015).

Meslek hastalıkları içerisinde solunum sistemi ile ilgili meslek hastalıklarının giderek arttığı ifade edilmektedir. Tüm mesleki akciğer hastalıklarının içerisinde mesleki astım (MA) oranının %29 olduğu ve özellikle gelişmekte olan ülkelerde bu oranın gittikçe artacağı belirtilmektedir (Acar & Yenigün, 2005; Çimrin, 2009; Hendrick, 2001; Rogers, 1994). Çalışanlar, kuaför salonlarındaki düşük moleküler ağırlıktaki kimyasallarla karşılaşmalarından kısa bir süre sonra değişik tipte akut solunum bulgularının yanında, kronik ve tekrarlayıcı astım bulguları da gösterebilmektedir (Leino & ark. 1997).

Yüksek reaktif kimyasalların kullanıldığı kuaför salonlarında hem hava yolu hem de deri ile ilgili bulguların sıklığına ve risk faktörlerinin etkisine odaklanmış çalışmalara ihtiyaç bulunmaktadır. Çalışanların eğitimi ve iş yerlerinde yapılması gereken koruyucu önlemler, çıkan sonuçlarla yenilenmelidir. Cilt bakım eğitimi, havlu olarak kâğıt olanların tercih edilmesi, koruyucu amaçlı kaliteli eldiven kullanılması, iş yerinde koruyucu kremlerin çalışanlara dağıtılması, kimyasallardan korunmak için uygun iş kıyafetlerinin ve malzemelerinin kullanılması, kuaför salonlarında çalışma şartlarının düzenlenip, denetlenmesi gerekir. Saç ürünlerinin güvenlik değerlendirmeleri esas olarak tüketicilere yöneliktir ancak bu işlemleri sürekli yapan profesyonel kuaförlerin maruziyeti önemli ölçüde daha yüksek olabilir. Bu veriler kuaför salonlarında bu kimyasallara yönelik düzenlemelerin iyileştirilmesi gerektiğini ortaya koyuyor. Başta meslek mensupları olmak üzere herkesin bu konudaki farkındalıklarının artması gerekmektedir. Kuaför ürünlerine yönelik güvenlik değerlendirmesinde mesleki maruziyet dikkate alınmalı ve yalnızca tüketici güvenliğine odaklanmamalıdır. Kullanılan ürünlerin üretici firmalar tarafından sunumunda doğru etiketleme, kullanım için eğitim ve diğer bilgileri vermesi ve kozmetik ürünlerin üretimi kontrole tabi tutulup, içeriklerinin denetlenmesi gerekir. Kuaför salonlarında HEPA filtreli elektrik süpürgeleri ve HEPA filtreli klimaların kullanılmasına öncelikle yer verilmelidir. Kontak dermatit ve solunum bulguları açısından yüksek risk grubuna giren kuaförlük endüstrisinde işe giriş öncesi sağlık tarama işlemlerinde çırakların şimdiki ve geçmişe ait deri ve solunum alerji bulgularının özellikle salondaki maddelere maruziyet sonrası alevlenmeler gösterip göstermediğinin belirlenmesini yasallaştırmak ve tanımlamak zorunlu hale getirilmelidir. Özellikle verilen eğitimin sağlık ve güvenlik açısından yeterliliğinin sağlanması ve yasallaştırılması gerekmektedir.

KAYNAKÇA

Acar, O.Ç. ve Yenigün, A. (2005). Aydın ilinde ıraklarda mesleki astım sıklığı. *Türkiye Klinikleri J Pediatr*, 14:113 -1.

Akpınar-Elci M, Cimrin AH, Elci OC (2002). Prevalence and risk factors of occupational asthma among hairdressers in Turkey. *J Occup Environ Med* 44(6):585–590.

Akyuz M, Ata S. (2008). Determination of aromatic amines in hair dye and henna samples by ionpair extraction and gas chromatography-mass spectrometry. *J Pharm Biomed Anal.* 47:68-80.

Alessandrini, A., & Piraccini, B. (2016). Essential of Hair Care Cosmetics. *Cosmetics*, 3(4), 34.

Anonymous. (1993). Occupational exposures of hairdressers and barbers and personal use of hair colourants. *IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum*, 57:43118.

Anonymous. Some aromatic amines, organic dyes, and related exposures. *IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum*, 2010; 99: 1-678.

Anonymous. 2017. European Union Open Data Portal. *Cosmetic ingredient database (Cosing). List of substances prohibited in cosmetic products.* http://ec.europa.eu/growth/tools-databases/cosing/pdf/COSING_Annex%20II_v2.pdf

Babish JG, Scarlett JM, Voekler SE, Gutenmann WH, Lisk DJ. (1991). Urinary mutagens in cosmetologists and dental personnel. *J Toxicol Environ Health*, 34: 197-206.

Cote TR, Dosemeci M, Rothman N, Banks, RB, Biggar RJ. Non Hodgkin's lymphoma and occupational exposure to hair dyes among people with AIDS. *Am J Public Health*, 1993; 83: 598-99.

Çimrin, A. Meslekle ilgili solunum sistemi hastalıkları. http://www.toraks.org.tr/kisokulu2-ppt-pdf/Arif_Cimrin.pdf

Demir, B. (2007). *Ceviz, kızılağaç, havaciva otu, muhabbet çiçeği ve kök boya ekstraktlarının doğal saç boyama özelliklerinin incelenmesi ve boya reçetelerinin hazırlanması*. Yüksek Lisans Tezi, Gaziosmanpaşa Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Tokat.

Elgamel, A. A., & Ahmed, N. O. (2013). Complications and management of hair dye poisoning in Khartoum. *Sudan Medical Monitor*, 8(3), 146.

Eser S., Özdemir R. (2012). Dünya ve Türkiye’de mesane kanseri epidemiyolojisi. *Üroonkoloji Bülteni*, 11(1), 1-9

França, S. A., Dario, M. F., Esteves, V. B., Baby, A. R., & Velasco, M. V. R. (2015). Types of hairdye and their mechanisms of action. *Cosmetics*, 2(2), 110-126.

Grodstein, F., Hennekens, C. H., Colditz, G. A., Hunter, D. J., & Stampfer, M. J. (1994). Aprospective study of permanent hair dye use and hematopoietic cancer. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute*, 86(19), 1466-1470.

Hashemi N, Boskabady MH, Nazari A (2010) Occupational exposures and obstructive lung disease: a case-control study in hairdressers. *Respir Care*. 55(7):895–900

Heikkinen, S., Pitkäniemi, J., Sarkeala, T., Malila, N., & Koskenvuo, M. (2015). Does hair dye use increase the risk of breast cancer? A population-based case-control study of finnish women. *PLoS ONE*, 10(8), 1–14.

Hendrick, D.J. (2001). The world wide problem of occupational asthma. *Clinical and Experimental Allergy*, 31: 1-4.

Hennen, J., & Blömeke, B. (2017). Assessment of skin sensitization potency of hair dye molecules in vitro. *Contact dermatitis*, 77(3), 179-180.

Hollund BE, Moen BE. (1998). Chemical exposure in hairdresser salons: effect of local exhaust ventilation. *Ann Occup Hyg*. 42:277-81.

Hollund BE, Moen BE, Lygre SH, Florvaag E, Omenaas E. (2001). Prevalence of airway symptoms among hairdressers in Bergen, Norway. *Occup Environ Med.* 58:780-5.

Iwatsubo Y, Matrat M, Brochard P, Ameille J, Choudat D, Conso F, et al. (2003). Healthy worker effect and changes in respiratory symptoms and lung function in hairdressing apprentices. *Occup Environ Med.* 60:831-40.

Johansson GM, Jönsson BA, Axmon A, Lindh CH, Lind ML, Gustavsson M, et al. (2015). Exposure of hairdressers to ortho- and meta-toluidine in hair dyes. *Occup Environ Med.* 72: 57-63.

Jung, Y., Kwon, S., & Kang, S. Y. (2008). Status epilepticus possibly caused by hair dye exposure in a diabetic man. *Journal Neurocrit Care*, 1, 168–170.S

Leino T, Tammilehto L, Luukkonen R, Nordman H. (1997). Self reported respiratory symptoms and diseases among hairdressers. *Occup Environ.* 54:452-5.

Leino, T., Tammilehto, L., Hytönen, M., Sala, E., Paakkulainen, H., & Kanerva, L. (1998). Occupational skin and respiratory diseases among hairdressers. *Scandinavian journal of work, environment & health*, 398-406.

McCormack MC et al (2016) Respiratory effects of indoor heat and the interaction with air pollution in chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Am Thorac Soc* 13(12):2125–2131.

Moscato G, Pignatti P, Yacoub MR, Romano C, Spezia S, Perfetti L. (2005). Occupational asthma and occupational rhinitis in hairdressers. *Chest.* 128:3590-8.10.

Palisoc, S., Causing, A. M., & Natividad, M. (2017). Gold nanoparticle / hexaammineruthenium / Nafion® modified glassy carbon electrodes for trace heavy metal detection in commercial hair dyes. *Analytical Methods*, 9(29), 4240-4246.

Patra, A. P., Shaha, K. K., Rayamane, A. P., Dash, S. K., Mohanty, M. K., & Mohanty, S. (2015). Paraphenylenediamine

Containing Hair Dye. *The American Journal of Forensic Medicine and Pathology*, 36(3), 167–171.

Peter G, Maciej S, Magdalena BK, Radosław Ś, Anna SP, Ewa T, et al. (2015). Dysregulation of markers of oxidative stress and DNA damage among nail technicians despite low exposure to volatile organic compounds. *Scand J Work Environ Health*, 41 (6): 579–93.

Quiros-Alcala L, Pollack AZ, Tchangalova N, De Santiago M, Kavi LKA. (2019). Occupational exposures among hair and nail salon workers: a scoping review. *Curr Environ Health Rep* 6(4):269– 285.

Pak VM, Powers M, Liu J (2013) Occupational chemical exposures among cosmetologists: risk of reproductive disorders. *Workplace Health Saf.* 61(12):522–528.

Rice, M. B., Li, W., Wilker, E. H., Gold, D. R., Schwartz, J., Zanobetti, A., ... & Mittleman, M. A. (2019). Association of outdoor temperature with lung function in a temperate climate. *European Respiratory Journal*, 53(1).

Sampathkumar, K., & Yesudas, S. (2009). Hair dye poisoning and the developing world. *Journal of emergencies, trauma, and shock*, 2(2), 129-132.

Shahi, Z., Mehrizi, M. K., & Hadizadeh, M. (2017). A review of the natural resources used to hair color and hair care products. *Journal of Pharmaceutical Sciences and Research*, 9(7), 1026.

Silverman DT, Morrison AS, Devesa SS. Bladder Cancer. In: Schottenfeld D, Fraumeni JF, eds. (1996). *Cancer Epidemiology and Prevention*. New York: Oxford University Press, 1156-79.

T.C. Milli Eğitim Bakanlığı, (2011). *Güzellik ve saç bakım hizmetleri saç boyama teknikleri*. 815SBG050, Ankara

Thun, M. J., Altekruse, S. F., Namboodiri, M. M., Calle, E. E., Myers, D. G., & Heath Jr, C. W.(1994). Hair dye use and risk of fatal

cancers in US women. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute*, 86(3), 210-215.

Tosti, A., Piraccini, B. M., & Van Neste, D. J. (2001). Telogen effluvium after allergic contact dermatitis of the scalp. *Archives of dermatology*, 137(2), 187-190.

Turesky RJ, Freeman JP, Holland RD, Nestorick DM, Miller DW, Ratnasinghe DL, Kadlubar FF. (2003). Identification of aminobiphenyl derivatives in commercial hair dyes. *Chem Res Toxicol*, 16: 1162-73.

Uçar, S., Özçelik, S., & Akyol, M. (2011). Alerjik kontakt dermatitli olgularda yama test sonuçlarının değerlendirilmesi. *Cumhuriyet Medical Journal*, 33(3), 299-306.

Winder C. (1993) Chemical hazards and health effects of hairdressing. *J Occup Health Safety Aust NZ*. 9: 359-71.

Yazan, Y. (2010). *Kozmetik Bilimi*. (2. Baskı). İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri.

Yenigün, A., Cetemen, A., Pektaş, E., Karayel, E., & Özcan, N. (2010). Aydın'da kuaför çıraklarının solunum ve deri bulgularının sıklığı. *Asthma Allergy Immunology/Astim Allerji Immunoloji*, 8(2), 77- 87

Yenilmez, FB. (2009). *Kuyumculuk ve Kuaförcülük İş Kollarında Çalışan Çocuklarda Mesleki Astım ve Alerjik Riskler*. Yüksek Lisans Tezi. İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü.

